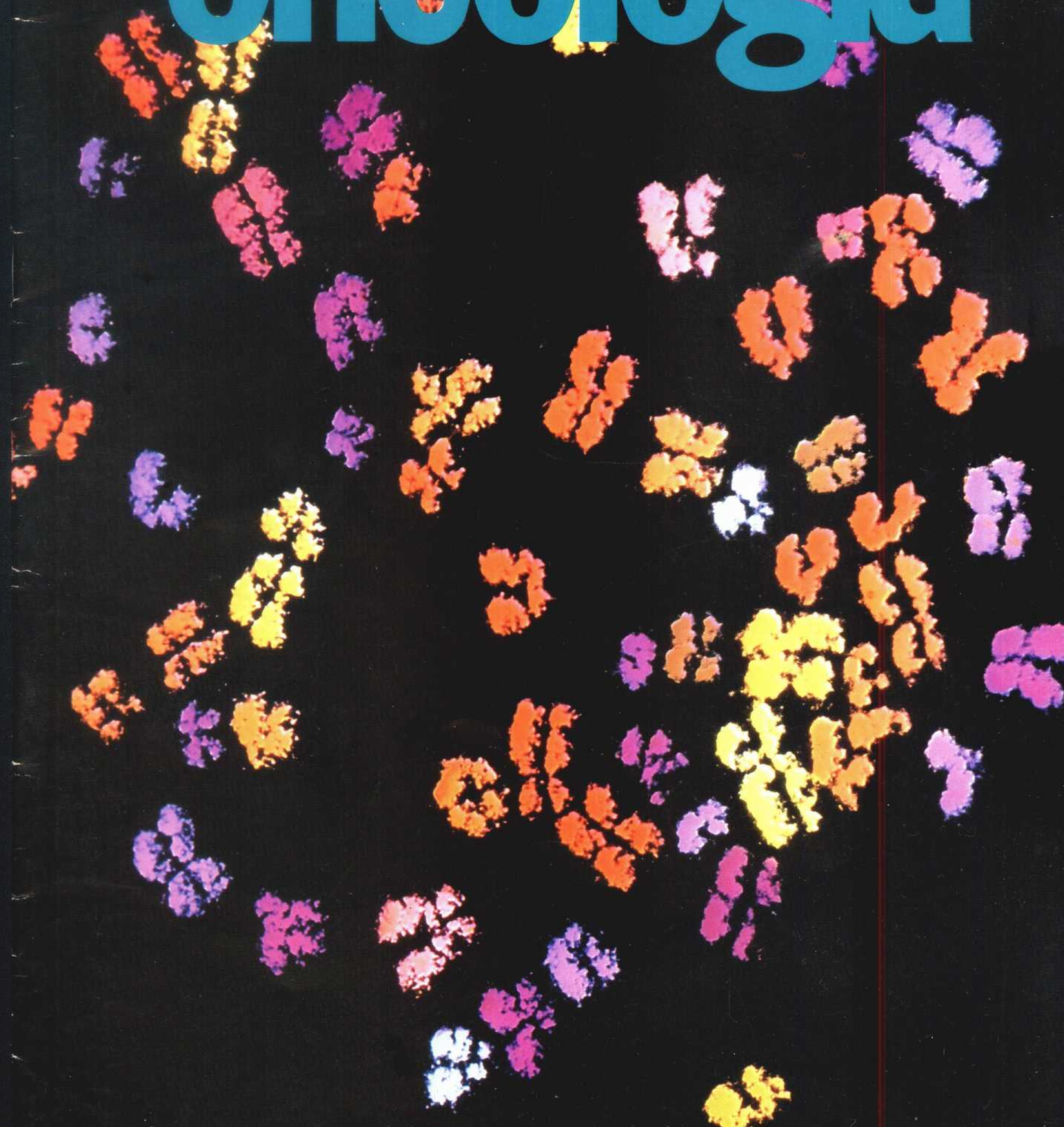
oncología







oncología

Microfotografía de barrido coloreada del cariotipo de un paciente con osteosarcoma. Las células somáticas normales contienen 46 cromosomas, organizados en 23 pares, mientras que las de esta neoplasia contienen más.

Director Científico:
Dr. Omar Althabe

Producción y realización gráfica:
Base de Datos S.A.
Cerrito 1136 - 5º piso
Tel.: 42-6891
Capital Federal

Base de Datos S.A. es responsable de su publicación.

Publicación periódica científico-cultural, distribuida exclusiva y gratuitamente al cuerpo médico.
Sin valor comercial.
Las opiniones expresadas en sus páginas son las de los autores y no involucran necesariamente el pensamiento del editor y de la dirección de la revista.

Impreso en
Artes Gráficas Aconcagua
S.A.C.I.F.e I.

AÑO 3 - Nº 25

Las mutaciones en el gen K-*ras* y el cáncer de endometrio

La terapéutica a instaurar en un paciente oncológico depende de una delicada evaluación de la relación riesgo/beneficio, puesto que cualquier error puede ser catastrófico. Nuevos marcadores genéticos con valor pronóstico parecen inclinar la balanza a favor del paciente.

La utilización de técnicas de biología molecular, en el estudio de la influencia genética sobre la aparición de cáncer, permitió revelar una serie de mecanismos básicos que llevan al cáncer. En el presente se acepta que la transformación de una célula normal en maligna es producto de una acumulación de alteraciones, que involucra a uno o varios de los genes cuyas funciones se interrelacionan para mantener bajo control el proceso de replicación celular, los protooncogenes y los antioncogenes. Los primeros codifican proteínas cuya actividad en la célula normal favorece los procesos de duplicación del DNA, mientras que los antioncogenes, también llamados genes supresores de tumores, detienen el ciclo celular en un estadio determinado, ejercen un neto efecto antiproliferativo y favorecen la diferenciación de la célula.

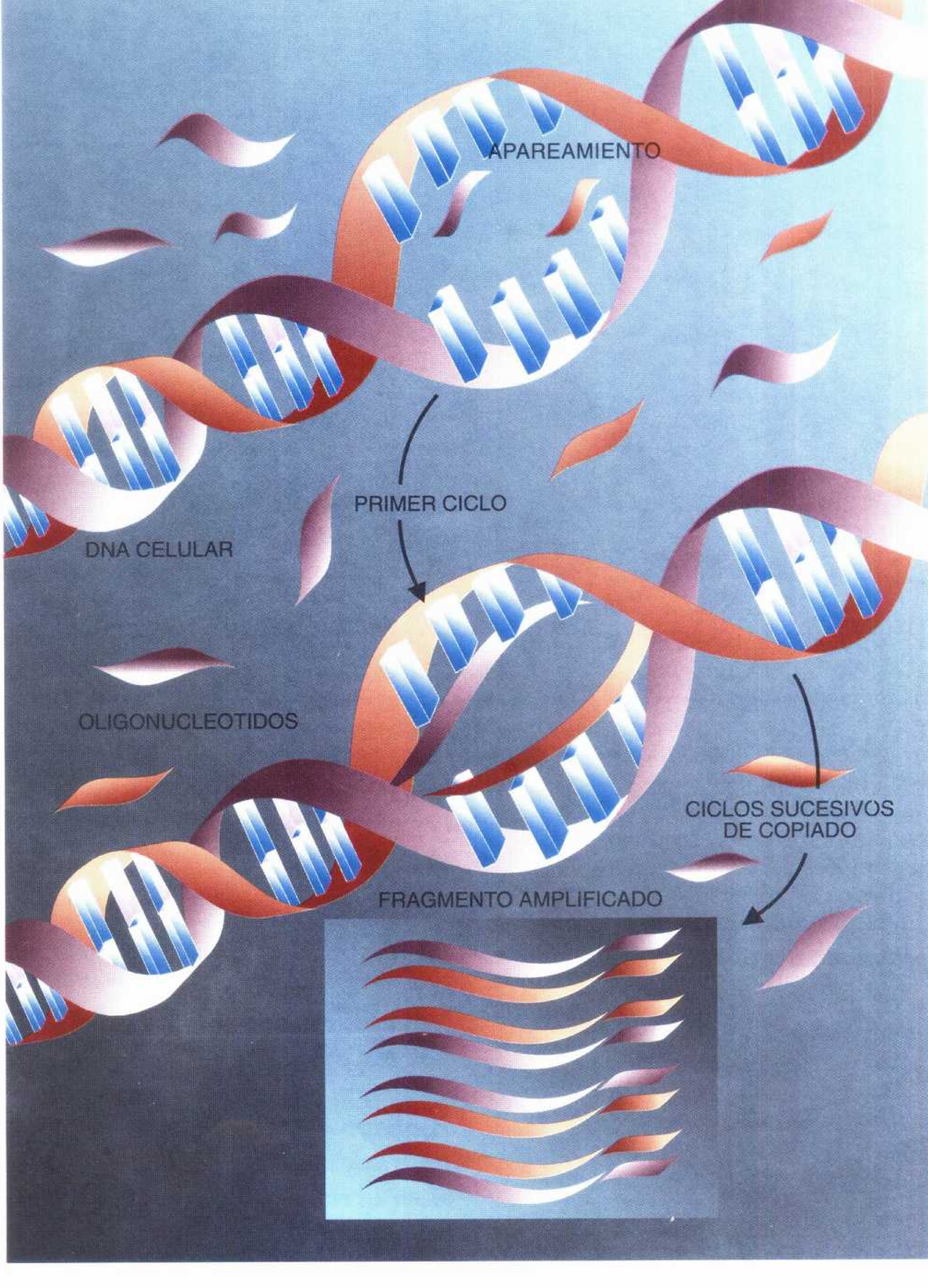
Cuando se detecta la mutación del gen K-*ras* el grado del tumor pasaría a segundo plano en la determinación del pronóstico.

Para que una célula desarrolle un fenotipo tumoral, debe producirse alguna de las siguientes situaciones: exceso de concentración intracelular de una proteína oncogénica, (causado en general por una superproducción como consecuencia de la desregulación de los sistemas de control), exceso de actividad de la oncoproteína, debido a mutaciones que impiden la inactivación de la molécula por sus inhibidores naturales; disminución en la actividad de los antioncogenes, por una mutación que impide que se expresen o que provoque la fabricación de una proteína no funcional. Es importante destacar que, en el caso de los oncogenes es suficiente que la alteración alcance a uno de los dos alelos para que se manifieste la desregulación del crecimiento celular, por lo que la carcinogénesis es un carácter dominante; en cambio, los antioncogenes deben tener ambos alelos mutantes para inducir el desarrollo de cáncer.

La aparición de cáncer se relaciona con la acumulación de alteraciones genéticas en una célula determinada.

No todos son iguales

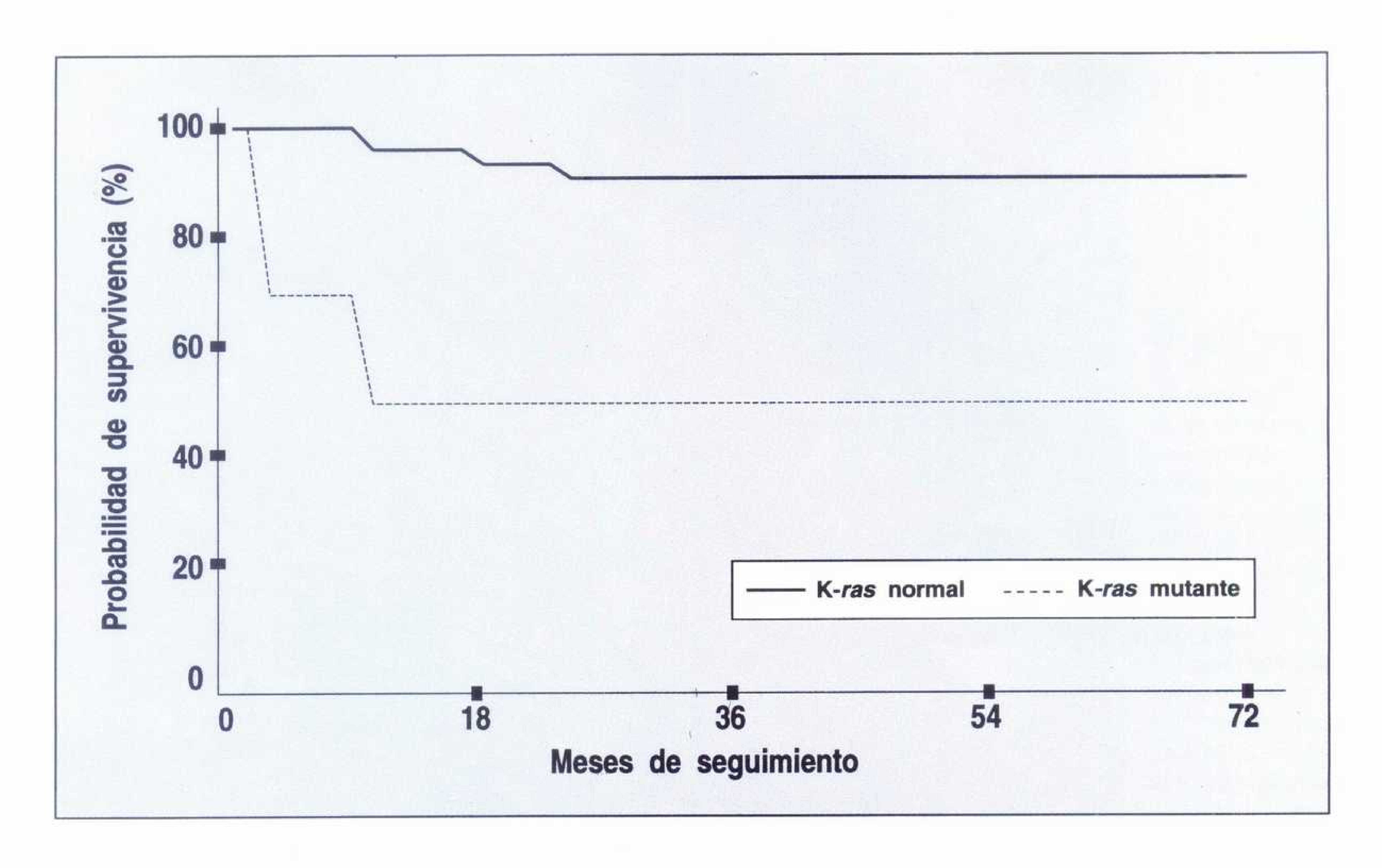
La búsqueda de un factor genético causal que constituyera un denominador común entre los cánceres ginecológicos ayudó a descubrir que existía una gran heterogeneidad, que se manifestaba aun en las neoplasias con similitud histológica. Esta variación permitió definir subgrupos entre los tumores de clasificación histológica y celular similar, sobre la base del proto-



La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utiliza dos oligonucleótidos de DNA de alrededor de 20 bases de longitud, complementarios a los extremos de la región que se quiere amplificar. Una DNA polimerasa bacteriana se encarga de fabricar copias exactas del fragmento acotado por los oligonucleótidos; este trabajo se realiza en ciclos de replicación sucesivos, que tienen un rendimiento muy elevado. De modo que, a partir de una sola copia del fragmento en la muestra original, podrían obtenerse alrededor de un millón cuando el proceso termina.

oncogén mutante detectado en cada caso. En especial se encontraron alteraciones en los genes H-*ras* y K-*ras*, asociadas en forma significativa con neoplasias cervicales, ováricas y endometriales. En este último tipo de cáncer se encararon estudios para establecer si la presencia o no de una determinada actividad oncogénica incidía de alguna manera en la evolución de la patología. Se obtuvieron datos que indicarían una relación entre la mutación del gen K-*ras* y la probabilidad de supervivencia.

El trabajo incluyó el análisis del gen K-*ras* a partir de fragmentos de DNA pertenecientes a su primer exón. Mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se logró incrementar el número de copias presentes del exón citado hasta una cantidad que hiciera posible su aislamiento y la posterior determinación de su secuencia nucleotídica. Por comparación entre la secuencia de bases presente en cada biopsia tumoral y la del gen K-*ras* nor-



*La probabilidad de supervivencia en casos de cáncer endometrial está ligada a la presencia de mutaciones en el oncogén K-*ras. *En el gráfico se observa que 50% de pacientes que participaron en un estudio murieron muy rápido en el curso de su enfermedad si tenían la mutación; en cambio, en el grupo que poseía el gen normal sólo murió 6,5% en el período de seguimiento (72 meses).*

mal se determinó el número de tumores en los que existía mutación.

El estudio involucró a cuarenta y nueve pacientes, se detectaron mutaciones en seis de ellos (12,2%), cinco las presentaban en el codón 12 y el resto en el codón 13. El perfil clínico de estas pacientes correspondía a carcinoma de endometrio; tres de ellas murieron durante el período de seguimiento (72 meses), a pesar de que ninguna había alcanzado el grado 3 de la patología. Este número representa 50% de mortalidad, que contrasta con el observado en el grupo de pacientes donde no se encontró mutación, en el que murieron 3 de las cuarenta y seis, esto es, sólo 6,5%. Además, estas mujeres presentaban un tumor avanzado de grado 3 en dos casos y el tercero tenía invasión miometrial de tercer nivel. Otro punto de interés es la rapidez con que murieron las pacientes cuyos tumores poseían la mutación en comparación con los que no la poseían.

De lo expuesto se desprende que la mutación K-*ras* no se asocia con el grado del tumor, pero posee una fuerte influencia sobre la resolución clínica de la patología. Si bien se requieren más estudios para definir la magnitud exacta de esta relación, puede afirmarse que la utilización de éste y otros marcadores genéticos para lograr un pronóstico más acertado, será muy útil en el momento de definir la conducta terapéutica a seguir con un paciente oncológico.

La relevancia de la mutación del gen K-*ras* debe evaluarse en un marco de referencia que incluya la interacción con otros oncogenes mutantes, puesto que la sumatoria de su accionar individual es responsable del curso de la patología.

Referencias
Cancer Research
53 : 1172-1174, 1993.
52 : 2777-2781, 1992.

Los tumores y la corrupción inmunitaria

Las células neoplásicas parecen “convencer” a los linfocitos T para que alteren la estructura de sus sistemas de recepción y transmisión de señales.

Existe una relación entre el crecimiento tumoral maligno y la disminución de la capacidad de respuesta inmunitaria general de los individuos afectados. La inmunosupresión se demuestra mediante la medición de ciertos parámetros inmunológicos como la hipersensibilidad retardada y la prueba de proliferación linfocitaria, las cuales decrecen en forma notable tanto en pacientes cancerosos como en animales portadores de tumores naturales o experimentales.

Ratones portadores de tumores de más de 26 días no responden al tratamiento con anticuerpos monoclonales estimulantes del CD3.

No cabe duda de que esta falla en la capacidad de respuesta tiene un papel muy importante en la génesis y expansión del tumor. Así lo demuestran los protocolos terapéuticos que mediante inmunomoduladores (interleucinas, factores de crecimiento leucocitarios, interferones y factor de necrosis tumoral) inyectados en forma localizada desencadenan una serie de acontecimientos, con participación de granulocitos, macrófagos y linfocitos, que termina con la regresión del tumor y la proliferación de clones de células T y B. Estas últimas, que habían permanecido latentes hasta el tratamiento, otorgarán protección específica contra la reactivación neoplásica. Otra forma de inmunoactivación se basa en la estimulación del receptor CD3 —un complejo multiproteico del linfocito T (LT)— por medio de un anticuerpo monoclonal. El método resultó muy prometedor en los modelos animales, pero en los ensayos clínicos falló en forma inesperada lo que indica cierta incapacidad del LT para responder a determinados estímulos. Una amplificación de los ensayos preclínicos permitió demostrar que los tumores jóvenes respondían al anticuerpo, mas no lo hacían los tumores animales de larga data, que en realidad resultaron ser un mejor modelo de los cánceres humanos.

Las células tumorales generarían señales inmunosupresoras que les permitirían evadir la vigilancia inmunitaria.

Se ha propuesto una gran variedad de mecanismos para explicar la inmunosupresión observada, incluidas la acción de células T supresoras, la producción de factores supreso-

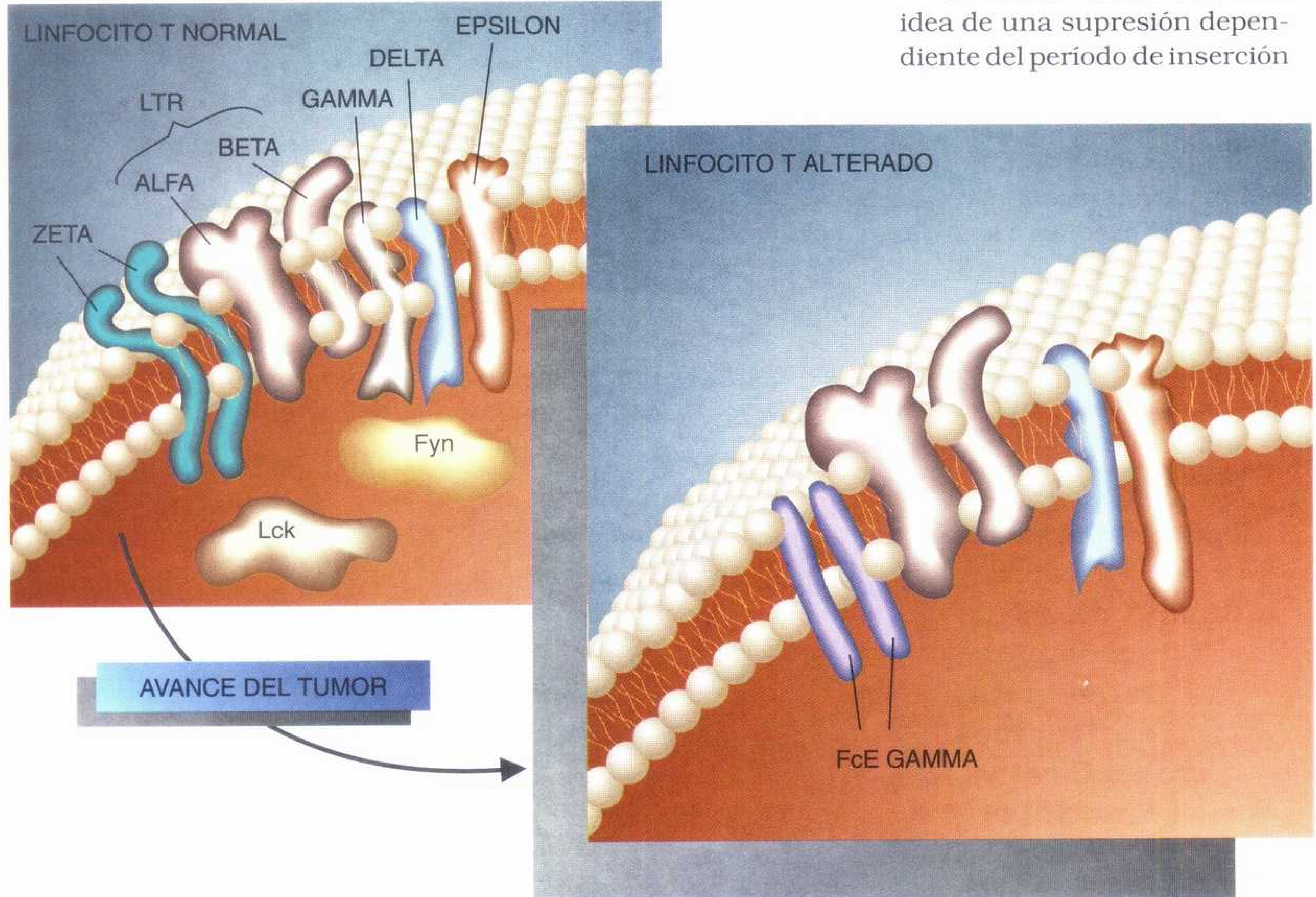
res solubles por parte de las células tumorales, la inactivación de los clones específicos para el tumor y la disminución de la producción de linfocinas. La naturaleza exacta de los mecanismos involucrados aún no se conoce; es posible que en el efecto inmunosupresor final participen varios factores los que podrían diferir según el tipo de tumor.

El tiempo es tirano

Algunos estudios en modelos animales se valieron de la implantación subcutánea de células pertenecientes a una línea que origina tumores sólidos como método de control que permitiera evaluar la funcionalidad inmunitaria en relación con la edad del tumor. El resultado fue que la capacidad citolítica de los linfocitos citotóxicos (LT CD8+) decrecía en función del tiempo y, junto con ella, también disminuía la expresión del RNA mensajero (mRNA) para el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). Sin embargo, la proliferación, la producción de linfocinas y la regulación positiva del receptor de IL-2 en los linfocitos T *helper* (LT CD4+) fueron similares en el grupo de ratones de control y en el de portadores del tumor. Además, se buscó un posible aumento de la actividad de las células supresoras o de la producción del factor de crecimiento transformador beta (TGF-β), un péptido capaz de inhibir la activación linfocitaria, pero ninguno de ellos fue encontrado en ratones sanos o enfermos.

Los linfocitos T pierden enzimas claves en la activación y proliferación.

Los datos reafirmaban la idea de una supresión dependiente del período de inserción



El receptor del linfocito T (LTR) está formado por dos cadenas distintas, llamadas alfa y beta, las cuales se hallan asociadas al complejo CD3, que posee las cadenas gamma, delta, épsilon y zeta, esta última por duplicado. La unión del LTR a las moléculas de superficie de las células presentadoras de antígenos o la estimulación por unión de un anticuerpo al CD3 provoca la activación de las cinasas Fyn y Lck, las cuales transmiten la señal al genoma linfocitario. En las células de animales con tumores de larga data las cadenas zeta se reemplazaron por otras pertenecientes al receptor de la inmunoglobulina E, a la vez que desaparecen la cadena gamma y las cinasas.

tumoral, y permitían descartar varios mecanismos conocidos de disminución de la reactividad inmunitaria. La inexistencia de un mediador o señal inmunodepresora indujo la búsqueda de bases moleculares para los defectos funcionales, a la espera de que su hallazgo permitiera encontrar la causa probable. Por ello se comenzó a estudiar el receptor de superficie de los linfocitos T, puesto que su unión a un antígeno presentado en el entorno de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) desencadena la proliferación linfocitaria. Se compararon células T normales con las provenientes de los ratones portadores de tumores sin que se hallaran diferencias en el número de receptores (LTR) por célula o en el porcentual de ellas que expresaban el heterodímero LTRαβ o el complejo CD3.

La acción de células supresoras, la producción de factores supresores solubles, la inactivación de clones y la disminución de la producción de linfocinas podrían ser los mecanismos involucrados en la inmunosupresión.

Sin embargo, al aislar y caracterizar las cadenas proteicas de estos receptores se observó una anormalidad en la composición del CD3. El complejo CD3 normal posee cinco cadenas proteicas (gamma, delta, épsilon y dos cadenas zeta idénticas) y se encuentra asociado al LTR y a dos enzimas con actividad de proteína cinasa, llamadas Lck y Fyn, que se encargan de transmitir el estímulo recibido por el complejo LTR-CD3. En los animales (y seres humanos) con tumores de larga data se encontró que las cadenas zeta eran reemplazadas por un par de moléculas similares pertenecientes al receptor para la inmunoglobulina E, llamadas FcE gamma. Además la cadena gamma casi no se encontraba y no era reemplazada por otra. Este receptor alterado sería incapaz de asociarse con las enzimas Lck y Fyn, las que tampoco se hallaron, y estos linfocitos de animales con tumor avanzado carecían de la capacidad de propagar las señales recibidas por el complejo LTR-CD3 hacia el interior de la célula.

Resulta significativo que la alteración alcanza a todas las células T del individuo, tanto CD4+ como CD8+, con independencia de la especificidad de los clones, por ello se produce un estado de inmunosupresión general. Sin embargo, el mal funcionamiento se manifiesta como incapacidad relacionada con las actividades de las células CD8+; en cambio, no se sabe cuál es el efecto de esta alteración en la funcionalidad de las células T *helper* (CD4+), aunque se estima que su magnitud debe ser comparable.

El hecho de que todos los linfocitos T sufran la alteración y que la transformación de fenotipo normal a anómalo insuma tan sólo 48 horas para el organismo completo, hace pensar que el cambio se debe a la liberación de un factor soluble por parte del tumor, que una vez en la sangre puede hacer contacto con todas las células T.

En pacientes con tumores de prolongada evolución se encontró que las cadenas proteicas del complejo CD3, las Z, estaban reemplazadas por dos moléculas denominadas FcE gamma.

Los científicos ya están pensando en métodos para aislar este factor hipotético con la esperanza de desarrollar una droga que al inhibir o contrarrestar su acción mejore el estado inmunitario del paciente con cáncer, cuyas expectativas de sobrevivir aumentarían entonces en forma considerable.

Referencias
Science
258 : 1732-1733, 1795-1798, 1992.
Cancer Research
52 : 4853-4857, 1992.

El análisis de los reordenamientos cromosómicos en la actualidad desempeña un papel fundamental y es irremplazable en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los linfomas y las leucemias.

Alteraciones citogenéticas específicas de neoplasias hemáticas

Ha sido ampliamente demostrado que los portadores de patologías neoplásicas presentan con frecuencia reordenamientos genómicos específicos. Los mecanismos que dan lugar a este tipo de defectos ya han sido aclarados: uno de ellos, que tiene lugar en un gran número de leucemias y linfomas no Hodgkin, consiste en una traslocación recíproca con dos puntos de ruptura muy precisos. Uno de ellos se sitúa en el lugar de un protooncogén que se desregula como consecuencia del reordenamiento cromosómico lo que determina su transformación en oncogén. Con el reordenamiento cromosómico puede producirse la fusión de un determinado segmento de un protooncogén con el segmento de otro cromosoma, para formar un gen híbrido que codifique una proteína de fusión. Por un mecanismo alternativo, el protooncogén de un cromosoma se desregula por su proximidad a una secuencia reguladora de otro gen. En este caso, el oncogén codifica para una proteína normal, cuya producción se descontrola.

Clínicamente, el análisis cromosómico es un instrumento de diagnóstico eficaz. En la actualidad se puede afirmar que más de 90 % de las células malignas de la mayor parte de los tumores poseen una alteración cromosómica específica. Los defectos más frecuentes son las traslocaciones o las deleciones. Con menos frecuencia se describen trisomías o inversiones. En las enfermedades hemáticas la presencia de estos defectos tiene tal importancia que ha hecho posible el establecimiento de subgrupos pronósticos en las leucemias, los linfomas no Hodgkin y los síndromes mielodisplásicos, en relación con la existencia y tipo de alteración que presenten.

Leucemia mieloide aguda (LMA)

En las células leucémicas de la mayoría de los pacientes con LMA se hallaron anormalidades citogenéticas. Sobre esta base se sostiene que virtualmente todos los pacientes con este diagnóstico presentan un clon citogenético anormal. En consecuencia, en determinados subgrupos de pacientes con LMA la citogenética se considera el factor pronóstico más importante. Dentro de las alteraciones con pronóstico relativamente favorable podemos citar la inversión en el cromosoma 16 y la traslocación t(8;21), asociadas con tiempos de supervivencia media de 22 meses o más. En el caso de la leucemia promielocítica aguda no se puede dejar de citar la traslocación t(15;17), que se relaciona con una supervivencia media aproximada de 20 meses. En este caso el gen RARa, que codifica al receptor alfa del ácido retinoico, es truncado por la traslocación t(15;17); ésta determina la fusión del gen RARa, en el cromosoma 17, que codifica el dominio que se une al cinc (*zinc finger*), en el extremo carboxi-terminal con la región que codifica el extremo amino-terminal de otra proteína presente en el cromosoma 15. El resultado es una proteína de fusión PML/RARa.

En las LMA primarias el defecto predominante parece ser una traslocación específi-

ca o una inversión; la enfermedad aparece por lo general en forma repentina, sin manifestación de un estadio preleucémico detectable clínicamente. Estos defectos son de etiología desconocida, se presentan en la mayoría de los casos en individuos de 40 a 60 años en el momento del diagnóstico y casi nunca van acompañados por otras alteraciones cromosómicas.

Por el contrario, los pacientes que presentan una trisomía 8 o una monosomía 5 o 7 tienen con frecuencia antecedentes preleucémicos o una dispoyesis sanguínea. En el momento del diagnóstico o durante la evolución de la enfermedad, se acompañan de otros cambios cromosómicos. En los casos de LMA con monosomía 7 o deleción 7q están afectadas las células troncales, lo que puede explicar la resistencia a los tratamientos y los malos pronósticos en este grupo de pacientes. Las deleciones 5q y 7q, al igual que otros defectos cromosómicos, se asocian con edades avanzadas y con la exposición a carcinógenos.

Leucemia mieloide crónica (LMC)

En 1960, Nowell y Hungerford detectaron la presencia de un cromosoma muy pequeño en pacientes con LMC al que llamaron cromosoma Filadelfia. Este fue el primer defecto cromosómico encontrado en células malignas humanas; posteriormente fue identificado como el producto de una traslocación t(9;22)(q34.1;q11.21), presente en 90% a 95% de los casos de LMC, que persiste a lo largo de la evolución de la enfermedad. La presencia de t(9;22) en la LMC es un indicador útil ya que en estos pacientes se ha observado una supervivencia media de 42 meses, mientras que los pacientes con LMC sin este defecto (5% a 10% restante), tienen una supervivencia media aproximada de15 meses.

Se ha demostrado que el oncogén Abelson (ABL), que por lo normal se localiza en la banda 9q34, se reorganiza con el gen BCR del cromosoma 22 para producir una transcripción anormal que origina una proteína de naturaleza híbrida BCR-ABL. Una vez completado el tratamiento de un paciente con LMC, se puede chequear si existe enfermedad residual usando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, que detecta la existencia de células leucémicas con producción de RNA de naturaleza híbrida BCR-ABL. Esta técnica detecta en forma cuantitativa hasta una célula leucémica en un millón de cé-. lulas normales.

Traslocaciones cromosómicas de la LMA

M2	t(8;21) (q22;q22)
M1 y M2	t(9;22) (q32;q11)
M3 y variante M3	t(15;17) (q22;q11-12)
M2 y M4 con basofilia	t(6;9) (q21;q34)
M4 eo	inv./supr. (16) (q22)
M5a	trans./supr.(11) (q23); t(9;11) (p21;q23)
M5e	t(8;16) (p11;p13)
M7	t(1;22) (p13;q13) niños
Secundarias y SMD	5q-/ -5; 7q-/-7

Síndromes mielodisplásicos (SMD)

Mediante el análisis cromosómico de médula realizado en pacientes adultos con SMD se pudieron establecer las alteraciones cromosómicas más frecuentes, las que condicionan diferencias marcadas en la supervivencia. Dentro de las más importantes se puede destacar la monosomía 7 única o la deleción 7q. Los pacientes con esta alteración presentan un alto índice de transformación a LMA o a SMD de naturaleza clínica más agresiva, con una supervivencia media que no supera los 7 meses.

Otros defectos cromosómicos asociados con un pronóstico bastante desfavorable son la deleción 5q, la monosomía 5q o la monosomía 5. En estos casos se habla de transformación casi segura a LMA y supervivencia menor que 3 meses. La trisomía 8 como único defecto cromosómico se considera menos frecuente que las anteriores y con una supervivencia media de 18 meses.

Es preciso señalar la asociación de SMD primarios con la exposición a carcinógenos químicos o a radiación. Los defectos cromosómicos encontrados en la mayoría de los pacientes con SMD primarios (pérdida única, completa o parcial del cromosoma 5 y el 7, trisomía 8 o defectos cromosómicos complejos) también se hallaron en pacientes con LMA que habían sido tratados con radiación o quimioterapia en forma previa al desarrollo del proceso hemático.

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Se han descripto once categorías cromosómicas frecuentes e importantes desde el punto de vista pronóstico. Inclu-

Traslocaciones cromosómicas de la LLA	
Pre B	t(1;19) (q24;p13) t(4;11) (q21;q23,3) t(5;14) (q31;q32,3)
B	t(8;14) (q24,1;q32,3) t(9;22) (q34,1;q11,2)
T	t(1;14) (p32;q11,2) t(7;9) (q35;q34)

yen pacientes con cromosomas normales, hiperploidía con 47 a 50 cromosomas y un tipo de aploidía con 26 a 39 cromosomas, deleción 6q, una deleción o traslocación con un punto de ruptura en la banda 12p12 y 5 traslocaciones recíprocas específicas.

Una de estas categorías está particularmente asociada con procesos clínicos de largo seguimiento; incluye pacientes con hiperploidía, que han sido diagnosticados morfológicamente como LLA-L1 o L2, tienen un fenotipo precursor de células B y una supervivencia media de más de 36 meses y 21 meses en niños y adultos, respectivamente. Las anormalidades numéricas encontradas de ordinario son trisomías de los cromosomas 4, 6, 10, 14, 17, 18, 21 y X asociadas con trisomías de los 6 y 21 en casi todos los casos. En la mayoría de los pacientes se observan por lo general de dos a seis de estos cromosomas duplicados.

Este grupo de buen pronóstico clínico contrasta con los pacientes que tienen una de 5 traslocaciones recíprocas recurrentes, quienes por lo común responden poco a los tratamientos y tienen mal pronóstico. Estos defectos incluyen las traslocaciones t(1;19) (q23;p13); t(8;14) (q24;q32); t(9;22) (q34q11); t(4;11) (q21;q23); t(V;12)(V;p12) y t(11;14) (p13;q11). Excepto en pacientes con una traslocación t(8;14), que son diagnosticados como LLA-L3, las restantes traslocaciones se describieron como LLA-L1 o L2.

En alrededor de un tercio de todos los casos con LLA se encuentran traslocaciones específicas y su identificación es de importancia capital. Debido a que la respuesta a la quimioterapia habitual es muy pobre, estos pacientes necesitan otras terapéuticas, como el trasplante de médula ósea.

Estos estudios indican que el análisis cromosómico, que debe realizarse en forma rutinaria, constituye un factor importante a tener en cuenta para un tratamiento adecuado de los pacientes con LLA, LMA o SMD.

Algunas de las traslocaciones presentes en la LLA proceden de mecanismos moleculares similares a los descriptos para el linfoma de Burkitt y las LMA, y afectan a genes reguladores de la transcripción. En estudios recientes se ha demostrado que en los casos LLA t(8;14) positivos el oncogén *c-myc* y los genes IgH están reorganizados y se expresan en forma anormal. En pacientes con LLA y t(9;22) se describió una variante molecular del reordenamiento del oncogén ABL y el gen BCR, con producción de una molécula híbrida de RNA y proteína, algo diferente de la que se encuentra en la LMC.

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

En la LLC de células B algunos pacientes presentan una trisomía 12 como alteración cromosómica única asociada con supervivencia prolongada, mientras que un subgrupo tiene una traslocación t(11;14) (q13;q32) con reordenamiento del oncogén BCL-1 e IgH, lo cual por lo general se acompaña de una supervivencia corta. También se ha observado que los pacientes con una deleción del (11) (q14.2) presentan un curso clínico más agresivo y son refractarios a la terapéutica. Lo mismo sucede en presencia de alteraciones cromosómicas múltiples superpuestas sobre +12 o t(11;14), lo cual tiene una influencia importante al disminuir la supervivencia de los pacientes con fenotipo de células B.

Linfomas no Hodgkin (LNH)

Linfoma de Burkitt. Este linfoma representa el primer tipo LNH que se caracterizó por citogenética. En esta enfermedad grave de células linfoides B es frecuente el hallazgo de una traslocación cromosómica recíproca t(8;14) con puntos de ruptura en las bandas 8q24.1 y 14q32.3. El oncogén c-*myc* se traslada de su ubicación normal en la banda 8q24.1 y se desregula al reordenarse, a partir del extremo 5' terminal, con la región J o S de uno de los genes que codifican para la fracción constante de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgH) en la banda 14q32.3. Con menor frecuencia, el oncogén *myc* se reordena con los genes kappa o lambda que codifican la cadena liviana de las inmunoglobulinas en el cromosoma 2 y 22 t(2;8) (p11.2;q24.1)

y t(8;22) (q24.1;q11.2), respectivamente.

El gen c-*myc* produce una proteína que contiene una región reguladora de transcripción unida al DNA en su dominio de hélice-bucle-hélice (*helix-loop-helix*: HLH). Normalmente este gen está involucrado en la proliferación celular y activa la transición de la fase G_0 a la fase G_1 del ciclo. Se desregula debido a traslocaciones recíprocas en las células B o T, en linfomas y leucemias, y por amplificación y expresión aumentada en estadios avanzados de varias enfermedades malignas. El mecanismo detallado de regulación no se conoce. Sin embargo, en el linfoma de Burkitt parece ser importante la ruptura del equilibrio normal de dimerización de *myc*.

El análisis cromosómico debe realizarse en forma rutinaria y constituye un factor importante a tener en cuenta para un tratamiento adecuado de los pacientes con LLA, LMA o SMD.

La traslocación t(8;14), o una de las variantes mencionadas, se encuentra tanto en los linfomas de Burkitt positivos y negativos para el virus Epstein-Barr (EBV) como en la LLA-L3. Esta traslocación también se ha encontrado en los linfomas difusos no Burkitt de células pequeñas y en un linfoma inmunoblástico de células B. El linfoma de Burkitt es más frecuente en Africa Central y en áreas donde el paludismo y la infección por EBV son endémicos. Aunque también se encuentra en Europa y en los EE.UU., no se asocia con paludismo o EBV y es posible que estos factores, cuando están presentes, puedan servir para disminuir la respuesta del sistema inmune y facilitar la transformación y proliferación clonal de células B.

Linfoma folicular. En los LNH se han encontrado varias anormalidades cromosómicas específicas. La más común es la traslocación t(14;18) (q32.3;q21.3) presente en 85% de todos los linfomas foliculares. En la traslocación t(14;18) el oncogén BCL-2 del cromosoma 18 se reorganiza y ubica a la izquierda de la región que codifica para la IgH en el cromosoma 14. El gen BCL-2 se puede desregular por la acción de un elemento amplificador que se encuentra entre la región J y la región reguladora de los genes IgH. Paradójicamente, el oncogén BCL-2 codifica para una proteína de la membrana interna de las mitocondrias y su desregulación prolonga la vida de las células B.

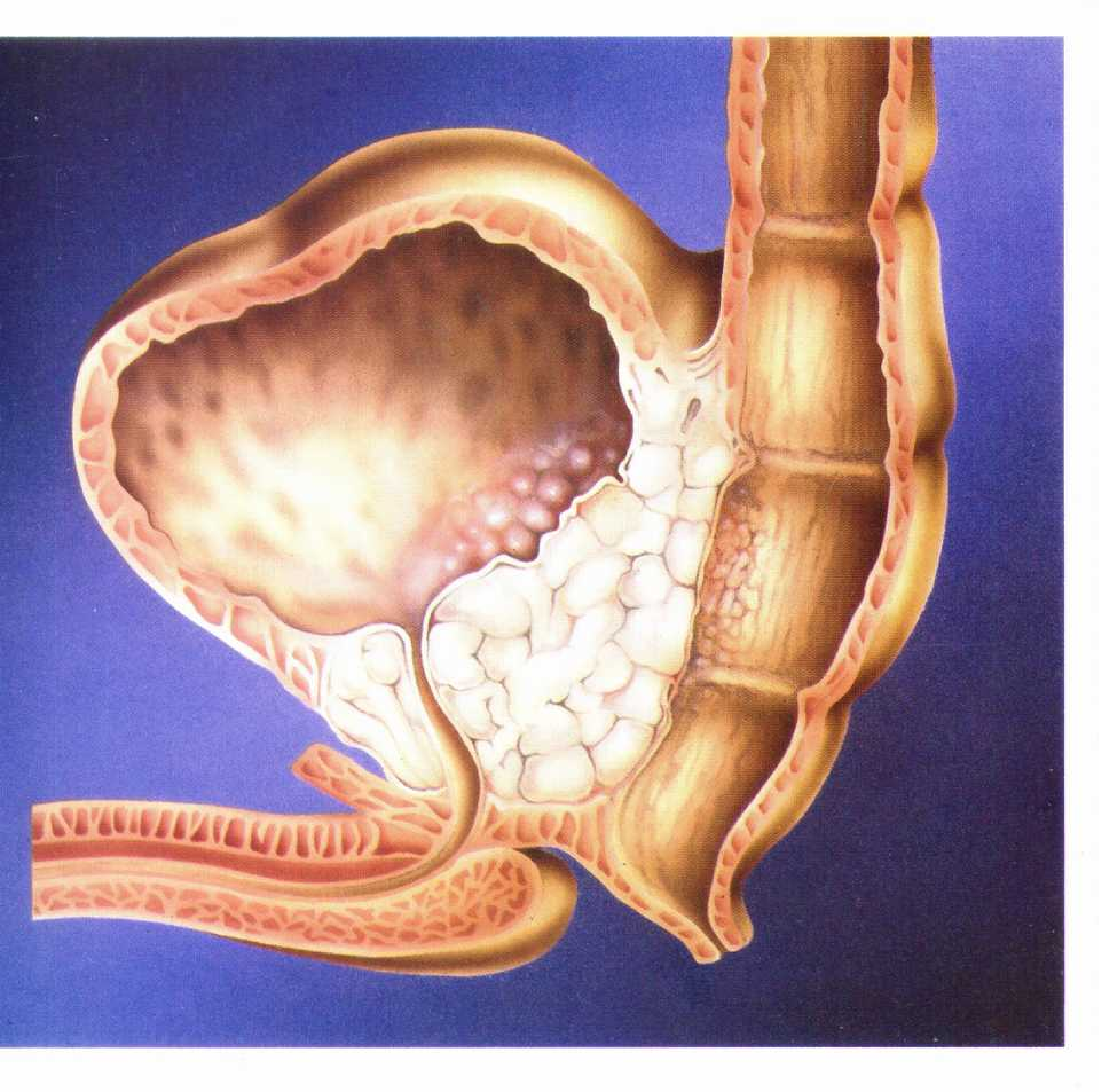
La traslocación t(14;18), que parece ser el principal determinante de la estructura folicular, en algunos pacientes se presentó como defecto único asociado con histología folicular de células pequeñas hendidas (FSC). La mayor parte de estos pacientes no requirieron tratamiento los dos primeros años de la enfermedad, lo cual refleja el curso indolente de este tipo de tumor. Los pacientes con FSC, traslocación t(14;18) y deleción del 13q32 por lo general desarrollan leucemia de curso muy acelerado. La deleción 6q, y la trisomía parcial o completa del cromosoma 7 o 12 o ambas, se asociaron con tipos histológicos clínicos más agresivos, linfomas mixtos de células grandes y pequeñas (FMC) o de células grandes (FLC). Estos tipos histológicos con frecuencia antes han sido FSC. La trisomía parcial o completa del cromosoma 3, del 18 y del 21 se correlacionan casi en forma exclusiva con FLC.

El análisis del genoma desempeña un papel importante en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las hemopatías malignas. Es necesario determinar el valor de los tratamientos en uso tomando en consideración los estudios cromosómicos. Sobre la base de lo expuesto se sostiene que los pacientes que están dentro de categorías cromosómicas específicas deben recibir tratamiento individualizado, como intento de aumentar la tasa de supervivencia. En forma similar a lo que ocurre en las leucemias, en los tumores sólidos malignos y en los LNH la detección de defectos cromosómicos múltiples recurrentes es crucial para entender el proceso carcinogénico. Por otra parte, ya se han determinado los procesos moleculares fundamentales en varias enfermedades hemáticas, lo cual es de gran importancia para una mejor comprensión de la patogenia del cáncer y su tratamiento.

Referencias
Nuevas tendencias en Oncología
2 : 34-43, 1993.
Sangre
37(5) : 375-382, 1992.
British Journal of Haematology
79, Suppl. 1, 34-37, 1991.

Nuevos tiempos para el cáncer de próstata

Los nuevos conceptos en materia de seguimiento, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la próstata, pueden ocasionar confusiones a la hora de decidir una conducta, aunque tal vez ello sea consecuencia del progreso.



En casi la mitad de los hombres mayores de 60 años la proliferación benigna o cancerosa del tejido prostático suele causar síntomas urinarios, como consecuencia de la obstrucción uretral.

Es una buena señal que se haya abandonado hace años el concepto de que el cáncer prostático es un hallazgo accidental y que como neoplasia tiene una importancia secundaria. En el presente, esta neoplasia se considera la más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en el sexo masculino, detrás de los tumores malignos pulmonares.

Hiperplasia prostática y andrógenos

El tratamiento de la hiperplasia prostática benigna es quirúrgico —en general mediante resección transuretral— sólo cuando origina inconvenientes manifiestos, como retención urinaria, infecciones a repetición, sangrado o hidronefrosis. Sin embargo, la valoración de estos síntomas en el comienzo de la enfermedad suele ser dificultosa y aún no existe un tratamiento médico de eficacia demostrada para la hiperplasia leve o moderada.

Los andrógenos son indispensables para el mantenimiento de la estructura y función de la próstata. El principal andrógeno en el desempeño de ese papel es la hormona dihidrotestosterona, forma activa de la testosterona en el tejido prostático que se convierte en la primera mediante

El riesgo de padecer cáncer de próstata aumenta progresivamente a partir de los cuarenta años y es la segunda causa de muerte por neoplasia en la población masculina.

una reacción catalizada por la enzima 5-α-reductasa.

Por otra parte, si bien la causa de la hiperplasia prostática benigna no se encuentra totalmente esclarecida puede estar relacionada con la acción de la dihidrotestosterona. Otros tejidos, a diferencia del prostático, responden sin inconvenientes a la testosterona sin que sea indispensable la presencia de dihidrotestosterona.

Las observaciones reseñadas llevan a preguntarse si la inhibición de la síntesis de dihidrotestosterona puede limitar la hiperplasia prostática benigna, sin que ello afecte a otros tejidos dependientes de los andrógenos.

Uso del finasteride

El finasteride es un compuesto que inhibe en forma competitiva y específica a la enzima 5-α-reductasa. La administración de esta droga por períodos breves ocasiona un descenso de los niveles circulantes de dihidrotestosterona y una reducción en el tamaño de la próstata.

En época reciente se presentaron los resultados de un extenso estudio multicéntrico realizado sobre casi mil pacientes afectados por hiperplasia prostática benigna, quienes fueron sometidos a un protocolo controlado de finasteride, a lo largo de 12 meses.

En los pacientes que recibieron el fármaco —en especial los que ingirieron 5 mg por día— se registró una reducción de los niveles circulantes de dihidrotestosterona. Además el tamaño de la próstata y los síntomas de obstrucción uretral disminuyeron en alrededor de 20%. Por consiguiente, el flujo urinario máximo aumentó de manera progresiva durante los doce meses de tratamiento.

Por otra parte, el finasteride indujo una caída en las concentraciones séricas de antígeno prostático específico (APE). Este es una serinoproteasa, secretada por las células epiteliales, que retarda la coagulación del plasma seminal. Así, el APE suele elevarse en los pacientes con hiperplasia o carcinoma prostático y su disminución debe ser interpretada como el reflejo de una menor función de las células epiteliales de la próstata.

La administración de finasteride ocasiona un descenso de los niveles circulantes de dihidrotestosterona y una reducción en el tamaño de la próstata.

Son necesarios estudios durante períodos más prolongados, con finasteride como droga única o combinada con otras nuevas como la terazocina, un antagonista α_1- adrenérgico del músculo liso prostático.Tampoco se conoce con claridad el verdadero efecto del finasteride sobre la iniciación y la progresión del cáncer de próstata. Con seguridad, éstos serán los próximos objetivos en este campo del tratamiento de las enfermedades prostáticas.

Los criterios en relación con el cáncer de próstata cambian con rapidez y las nuevas conclusiones suelen ser efímeras y a veces confusas. En el tratamiento y en especial en el diagnóstico de la enfermedad prostática se está entrando en un período donde es necesaria una definición.

Es sabido que el tacto rectal anual en varones asintomáticos mayores de 40 años constituye una medida aconsejable para el diagnóstico temprano. La determinación de los niveles séricos de APE sumada al tacto rectal periódico parecieran ser suficientes para el seguimiento de poblaciones masculinas asintomáticas y el eventual diagnóstico del cáncer. Sin embargo, podría ser discutible la efectividad del tacto rectal anual como medida única para el diagnóstico temprano y, por lo tanto, para disminuir la mortalidad.

En relación con la estadificación, los niveles circulantes de APE menores que 10 µg/L, a lo que se suma la ausencia de síntomas en el sistema esquelético, en los pacientes con cáncer prostático libres de tratamiento, indicarían que la enfermedad se encuentra limitada. De esta forma se evitaría la centellografía con radionúclidos para rastrear metástasis óseas.

En cierto sentido, la confusión en torno de algunos criterios puede ser un signo de progreso. Los próximos años verán la definitiva consolidación de estos avances en protocolos clínicos correctamente controlados.

Referencias

JAMA
269 : 57-60, 61-64, 95-96, 1993.
The New England Journal of Medicine
327 : 1185-1191, 1234-1236, 1992.
324 : 1156-1161, 1991.

El principio del fin

El objetivo común del paciente y del médico tiene que ser desarrollar una vida satisfactoria en los aspectos psíquico y funcional, con una creatividad y desempeño óptimos. En las etapas tardías del proceso de enfermedad, encarar la inminencia de la muerte como una fase natural del ciclo vital se convierte en un objetivo que requiere el máximo de apoyo y colaboración de parte del médico y de otros integrantes del equipo terapéutico.

Casi siempre el paciente terminal sabe, de manera consciente o no, que se aproxima la muerte. No ha llegado a este punto de pronto, sino que vivió los períodos de esperanza creciente o decreciente, según las etapas médicas y psicológicas, con sus traumatismos físicos (operaciones), sus mejorías y sus cambiantes adaptaciones emocionales, desde ira y sentimientos paranoides hasta depresión y aceptación interior de la muerte inminente.

Cuando un paciente tiene muchos asuntos emocionales inconclusos —no está listo para morir— presenta ira y depresión al mismo tiempo, a veces alternadas, a veces combinadas, muchas veces con resentimiento contra el cuerpo médico y los familiares. Es muy importante para su bienestar anímico que se le permita discutir y resolver estos problemas a los efectos de que esté en plenas condiciones de aceptar la muerte.

Muchas veces al médico le resulta difícil soportar la depresión de algunos pacientes por ilusiones perdidas o por la esperanza frustrada de arribar a las experiencias que más anhelaban en la vida. El paciente, además, pone a prueba la tolerancia del personal asistencial, cuyos integrantes muchas veces intentan recurrir a la euforia, los "chistes" o el buen humor, como antídotos de la desesperación en la que lo ven sumergido. Sentimiento que, sin saberlo, comparten. También en esto conviene que el personal tratante sea partícipe del sufrimiento del enfermo, para que el apoyo que surge de esta participación lo lleve a la etapa de aceptación de su propia muerte.

Muchas veces la negación de la inexistencia adopta la forma de religión o creencia religiosa en la continuidad de la vida después de la muerte. Esta forma de negación puede ser útil o destructiva, según constituya una manera de evadir la solución de urgentes problemas interpersonales o se convierta en parte de la seguridad que caracteriza a la etapa final de la aceptación de la muerte.

Las etapas terminales de la vida poseen distintos significados subjetivos, según el sitio en que está ubicado el paciente terminal en el arco de su pasado y su desarrollo. Este último empieza con una fase de narcisismo, de simbiosis con la madre y de extrema dependencia y sometimiento durante la primera infancia, para avanzar después hacia crecientes grados de independencia y énfasis en relaciones con otros durante la adolescencia, hasta llegar a la dedi-

cación completa hacia sus semejantes, la sociedad y actos creativos concretos o teóricos, junto con altos niveles de actividad y confianza en la época adulta, todo esto para retornar poco a poco a actividades más introvertidas durante la ancianidad, terminando en una posición bastante dependiente y narcisista en las últimas etapas, cuando se avecina la muerte.

Si la enfermedad terminal ocurre a edad muy temprana, se activan problemas que todavía giran alrededor de las necesidades aumentadas de protección total, nutrición y atenciones de parte de la madre o del sustituto de ésta, y muchas veces el paciente muy joven percibe (en forma no consciente) el proceso de enfermedad como indicación de que sus padres lo rechazan o dejaron de amarlo. Si la enfermedad terminal se instala cerca de la cumbre del arco, o sea en el adulto joven, que aún espera proyectarse hacia niveles de desarrollo más altos todavía, la frustración de no poder continuar con sus actividades definitivamente engendra ira y resentimiento. La mayoría de los problemas psíquicos relacionados con la muerte inminente se asocian con incapacidad para completar la realización de sí y la autoproyección hacia el futuro. Muchas veces el enfermo se enfurece porque debe renunciar a las actividades que proyectaba y piensa que el destino lo defrauda, al privarlo de objetivos y satisfacciones que estaban casi al alcance de su mano y que ahora ve cada vez más distantes a causa de su enfermedad. Para la persona madura y un tanto mayor, que estableció una familia y asumió las responsabilidades del adulto activo, el ámbito de preocupación más importante suele ser el cumplimiento de estas responsabilidades y el seguir proyectándose por medio de su familia, sus hijos y su trabajo. Muchas veces el paciente considera que fracasó y se avergüenza por no ser capaz de guiar y proteger a su familia como habría debido, ni de completar el camino creativo que eligió en su vida. El proceso natural del envejecimiento y la indiferencia llega mucho antes, porque el paciente terminal debe llegar en menos tiempo a esta etapa en que pierde interés en todo. Para la persona anciana las necesidades de nutrición, seguridad y asistencia se tornan apremiantes, dado que transita hacia situaciones similares a las del niño pequeño, pero con la diferencia de que la siguiente generación ocupa ahora el puesto de los "padres" y cuida al paciente anciano. Por lo tanto para éste los problemas de la seguridad y la protección se convierten en equivalentes de los del niño. Todos los pacientes, no sólo los muy pequeños o los muy ancianos, tienen necesidades de protección y cuidados a causa de los efectos inhibidores y regresivos de la enfermedad grave, y a veces adoptan actitudes infantiles y dependientes.

Hacia mediados del siglo XIX hubo un cambio drástico en la natural aceptación de una realidad biológica, una de sus consecuencias fue la institucionalización de la muerte.

Las necesidades de los pacientes terminales difieren según el estadio del desarrollo en que estaban en el momento en que contrajeron su enfermedad. Los pacientes muy ancianos y los de muy corta edad responden a sencillas medidas de protección, cuidados y amor, mientras que los que estaban en la cúspide del arco del desarrollo requieren ayuda, quizá de tipo profesional, para hallar sustitutos y alternativas a los cometidos creativos que los animaban, para satisfacer de maneras distintas sus responsabilidades familiares y sociales a las que ahora deben renunciar. El tratamiento psicológico del paciente terminal es algo más que buena voluntad y amor, y debe condicionarse según las necesidades específicas del paciente en lo que respecta a su situación en la vida.

Las reacciones individuales frente al fin próximo varían desde ansiedad y depresión hasta ira, estados paranoicos y reconciliación y aceptación de la muerte. La ansiedad suele aparecer en los comienzos de la enfermedad, aunque puede persistir hasta una etapa muy tardía de la fase final, momento en que puede vacilar desde grandes intensidades hasta una ausencia casi total. La gran ansiedad puede suscitar estados de pánico que no tardan en conducir a la confusión, pérdida del control, actitudes suplicantes y desesperadas y regresión cognoscitiva

y emocional generalizada. El consuelo y apoyo eficaces, junto con medicaciones apropiadas, pueden amortiguar los extremos de ansiedad y permitir que el paciente recupere sus niveles superiores de organización y dominio de sí.

La depresión y la desesperanza, con hosquedad, sensación de impotencia y llanto expresivo, figuran entre los estados emocionales más difíciles de encarar por parte de los familiares y del personal asistencial. Muchas veces las medicaciones antidepresivas y alucinógenas contribuyen a superar este estado, aunque el enfermo requiere participación humana y protección para estar en condiciones de pasar de esta posición de aislamiento y depresión a otra más satisfactoria.

Una reacción frecuente, ya en los comienzos de la enfermedad terminal, es la de los estados de resentimiento y paranoia, en que el paciente culpa al mundo por ser cruel e injusto, a los médicos por haber cometido demasiados errores, y a la familia por no haberlo atendido lo suficiente. Este estado también reaparece de vez en cuando en las etapas más avanzadas de la enfermedad terminal, pero por lo general sólo cuando hay factores externos que refuerzan esta actitud. Es primordial que los familiares, el cuerpo médico y los terapeutas le presten su máximo apoyo emocional, a los efectos de proporcionar al paciente una experiencia correctiva para que se dé cuenta de que puede expresar sus aprensiones y su hostilidad sin que se deje de apoyarlo, comprenderlo y ayudarlo.

Uno de los aspectos más difíciles de la enfermedad terminal es que el paciente no acepte la posibilidad de no existir más como entidad psíquica. A menudo este miedo básico es encarado por medio de la negación, suponiendo que de una manera u otra se puede existir bajo formas en las que es posible reconocerse, incluso después de la muerte física. El miedo a perderse en la nada es extraordinario y a menudo suscita emociones que, de otro modo, son características de la niñez, cuando se acude a los padres en busca de guía. Muchas veces el paciente apela a figuras que representan a sus "padres", o sea a los jefes del cuerpo médico u otras personas que le inspiran respeto y seguridad, a los efectos de recibir explicaciones y apoyo en las formulaciones que hace sobre la continuidad de la vida o el más allá. No cabe duda de que el enfoque terapéutico consiste en apoyar este deseo y en avanzar junto con él hacia posibles soluciones destinadas a controlar el miedo a la nada.

Existe evidencia de que la mayor parte de las personas prefiere esperar la muerte en su domicilio, no obstante, la mayor parte de ellas ingresan en una institución hospitalaria para morir.

A menudo los sentimientos de amor y de resentimiento, así como las actitudes de mando o dependencia, quedan "desamparados" cuando un integrante de la familia sufre una enfermedad terminal y deja de estar a disposición de la familia de la manera usual. Ahora, los miembros de la familia que prodigaban o recibían afecto y amor del familiar que se halla en estado terminal, deben buscar otros familiares en quienes depositar o de los cuales recibir estos afectos y emociones. Es probable que no se resignen a abandonar al enfermo terminal o, por el contrario, hayan excluido al "leproso", y a pesar de la culpa que experimentan, se hayan separado de la persona que agoniza. Los familiares que no renunciaron al contacto afectivo con el paciente terminal, por lo general se tornan sobreprotectores y se exceden en sus manifestaciones de cariño. A menudo se aferran a la fantasía de que fueron los causantes de la enfermedad del paciente o de que lo "están matando".

Ahora bien, al médico se le presenta un problema cuando debe comunicar al paciente y a su familia sobre la enfermedad terminal. En otros tiempos, a la mayoría de los pacientes se les ocultaba el diagnóstico "para que no sufrieran". Lamentablemente, por lo general, con esto se los aislaba de su familia, porque ni ellos ni sus familiares podían hablar con franqueza sobre el principal motivo de su preocupación: la enfermedad del paciente y su muerte inevitable. Muchas veces la decisión

de decir la verdad constituía un mecanismo de defensa para encarar su propia incomodidad y reticencia al atacar los problemas médicos y psicológicos del paciente.

El aspecto más importante del enfoque sincero es la actitud humana total y no el vocabulario que el médico emplee en particular. La empatía y el apoyo se proyectan mejor si el médico obra con sinceridad y sin prisa, y si es capaz de apoyar al paciente con recursos médicos y psicológicos.

El médico que informa al paciente acerca de su diagnóstico tiene que estar dispuesto después a escucharlo cuando le comunique sus ansiedades. Los pacientes abrigan distintas ansiedades vinculadas con la enfermedad y la muerte según su edad, sexo, localización de la enfermedad, principales objetivos en la vida, etc. Unos temen el rechazo y la pérdida de afecto, otros la pérdida de control de sí mismos y la humillación, algunos el dolor y las mutilaciones corporales, y otros la incapacidad para cumplir algún papel importante familiar o social.

Aunque no se deben dar seguridades falsas, se debe expresar preocupación y esperanzas al mismo tiempo, para que el paciente comprenda que el cuerpo médico tratante desea empeñarse al máximo para ayudarlo.

Callando no se evita que el paciente conozca la verdad sino que, por el contrario, se perturba la comunicación y el contacto entre éste y el médico, creándose nuevos problemas para manejar la situación. Siempre hay que alentar esperanzas pero con objetivos realistas. Esta esperanza debe relacionarse con una vida útil y creativa, con evitar el dolor y el sufrimiento, pero no con una longevidad imposible ni con una cura milagrosa, que equivaldría a negar la enfermedad. Los francos esfuerzos médicos por controlar el proceso patológico de la enfermedad ejercen profundos efectos psíquicos, porque aparte de modificar la actitud del paciente ante su afección, hasta es probable que el curso de ésta mejore al producirse un cambio así en la actitud del paciente.

El problema de comunicar al enfermo su mal terminal y cómo y cuándo hacerlo gira en torno de que el médico siempre estuvo condicionado para contemplarse como un profesional dedicado a curar enfermos, para quien la muerte es un adversario. Para muchos médicos el óbito de un paciente hasta significa un fracaso personal.

Si además del papel tradicional, de ayudar y curar, el médico pudiese aprender a aceptar la muerte como una transición natural y no a contemplarla siempre como un fracaso, se ganaría mucho. Cuando la asistencia médica fue óptima, las etapas terminales de la vida y la muerte se perfilan como acontecimientos dignos. Si el médico es capaz de reconciliar sus propios conflictos sobre la vida, la muerte y la razón de ser de la existencia, y aprende poco a poco a relacionarse con el paciente terminal y con la muerte de manera más confortable y humana, podrá entonces asistir al paciente no sólo en la lucha por la salud y por la organización creativa, sino también en los problemas que rodean la transición final.

El diagnóstico debe encararse con tacto. Por lo menos debe decirse al paciente que la enfermedad es grave; de este modo se abren las puertas para revelaciones más completas a medida que esté en condiciones de recibirlas.

Referencias

Journal of American Medical Association
266(17) : 2407-2412, 2433-2434, 1991.

American Journal Public Health
70 : 543-544, 1980.

Medicina Clínica
13 (86) : 545-546, 1980.

Y ahora, la vitamina D

Agregándose a la lista de sustancias presentes en la dieta que pueden desplegar un efecto protector contra el cáncer, la vitamina D modularía el desarrollo de tumores colónicos experimentales y podría ser útil en el tratamiento de desórdenes proliferativos de la piel.

En muchas ocasiones, con la prevención del cáncer se lograron resultados más contundentes que con el perfeccionamiento y la sofisticación de las estrategias de tratamiento. Los conceptos nuevos, sintetizados en la quimioprevención, conjugan profilaxis y tratamiento del cáncer; representan una alternativa original en oncología que se basa en el bloqueo del proceso carcinogénico mediante la administración de compuestos químicos.

La mayor parte de los potenciales agentes quimiopreventivos son sustancias presentes en los alimentos o análogos químicos derivados de éstas. Si bien en el nivel epidemiológico resulta muy difícil establecer asociaciones inequívocas, varios constituyentes de la dieta se consideran protectores contra el desarrollo del cáncer.

La fibra alimenticia —aquella porción de los vegetales que no puede ser degradada por las enzimas del tubo digestivo—, constituye un ejemplo de esta clase de sustancias. Su presencia en la luz del tubo digestivo podría estimular el peristaltismo y disminuir el tiempo de exposición de la mucosa intestinal a los compuestos potencialmente cancerígenos.

El consumo de vitaminas A, E y C, que tienen propiedades antioxidantes, y algunos oligoelementos como el selenio, también podrían disminuir el riesgo de cáncer. Los retinoides y sus precursores, los carotenoides, intervendrían en la regulación del crecimiento y maduración de los tejidos epiteliales. En este sentido, la ausencia de ß-caroteno en la dieta se relacionaría con un mayor riesgo de cáncer epitelial, en especial en los fumadores.

Células que poseen receptores nucleares para $1,25\text{-}(OH)_2D_3$
Queratinocitos epidérmicos (estratos basal, espinoso y granuloso).
Fibroblastos dérmicos.
Células de los islotes pancreáticos.
Células de la paratiroides.
Células ováricas.
Epitelio de la glándula mamaria.
Monocitos/macrófagos y osteoclastos.
Enterocitos de intestino delgado y grueso.
Epitelio de los túbulos renales.
Distintas líneas celulares malignas.

Más hormona que vitamina

Aunque en cierta forma sus propiedades la alejan de los micronutrientes clásicos, la vitamina D también podría agregarse al grupo selecto de sustancias protectoras.

La vitamina D puede ser incorporada a partir de la dieta; sin embargo, su concentración en la mayor parte de los alimentos es escasa; su metabolismo y modo de acción se asemejan más al de una hormona.

En la actualidad la vitamina D se considera una prohormona que es elaborada normalmente en la piel con la intervención de las radiaciones ultravioletas. Para convertirse en un producto activo debe sufrir dos hidroxilaciones sucesivas en hígado y riñón, que la transforman en 1,25-dihidroxivitamina D_3 ($1,25\text{-}(OH)_2D_3$), con funciones homólogas a las de una hormona esteroide.

Los niveles de $1,25\text{-}(OH)_2D_3$ son regulados por la hormona paratiroidea; la concentración sérica de fósforo y sus acciones biológicas dependen de un receptor localizado en el núcleo de las células blanco.



Los pacientes con psoriasis podrían beneficiarse con la administración tópica y por vía oral de 1,25-$(OH)_2D_3$ o sus análogos químicos. En cultivo, se demostró que la vitamina D modula la proliferación de fibrablastos y queratinocitos e induce la diferenciación terminal de estos últimos.

A través del receptor, la 1,25-$(OH)_2D_3$ modula el metabolismo de los minerales: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado y la reabsorción de calcio en el riñón. Además, en el hueso fomenta la resorción de la matriz incrementando la actividad osteoclástica. Las funciones desplegadas en hueso y riñón requieren la presencia de la hormona paratiroidea.

En los últimos años llamó poderosamente la atención de los investigadores la distribución amplia del receptor nuclear de 1,25-$(OH)_2D_3$ en muchos tejidos que, se suponía, no guardaban relación con esta vitamina. Su existencia se detectó en células de los islotes pancreáticos, células ováricas, queratinocitos epidérmicos, fibroblastos dérmicos, epitelio mamario y enterocitos del colon. También se encontró una expresión elevada del receptor de 1,25-$(OH)_2D_3$ en líneas celulares malignas, como también en piezas de distintos tejidos tumorales.

En cultivo, muchas células malignas suelen responder a 1,25-$(OH)_2D_3$ suprimiendo su proliferación y diferenciándose hacia la estirpe de origen. Tal es el caso de la línea HL-60, que en presencia de 1,25-$(OH)_2D_3$ se diferencia en células de estirpe monocítica.

Cabe resaltar que los monocitos son justamente los precursores de los osteoclastos, células reguladas, en condiciones normales, por la propia vitamina D.

Una alternativa para la psoriasis

Lamentablemente, las dosis necesarias para que la vitamina D inhiba el crecimien-

to tumoral *in vivo* provocarían alteraciones muy severas en el metabolismo del calcio. Es por ello que varios grupos se han lanzado al desarrollo de análogos que retengan la actividad antiproliferativa y carezcan del efecto hipercalcemiante. Estos análogos químicos podrían ser de suma utilidad no sólo en el tratamiento o prevención del cáncer, sino también en el manejo de la psoriasis, una enfermedad incluida dentro de los desórdenes proliferativos de la piel.

La deficiencia de vitamina D se relaciona con la carcinogénesis colónica inducida por dimetilhidrazina.

Michael Holick, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Boston, informó que la incubación de queratinocitos epidérmicos con 1,25-$(OH)_2D_3$ inhibe su proliferación e induce la diferenciación terminal.

Por otra parte, más de 80 pacientes con psoriasis recibieron en forma tópica 1,25-$(OH)_2D_3$ en vaselina, luego de dos a seis meses mejoraron sensiblemente sus lesiones sin experimentar cuadros de hipercalcemia o hipercalciuria.

También se ensayaron esquemas terapéuticos con vitamina D administrada en forma oral (2 a 4 µg de 1,25-$(OH)_2D_3$ cada noche). Alrededor de 80% de los pacientes experimentaron alguna mejoría y en la cuarta parte de ellos no quedaron ni siquiera vestigios de las lesiones psoriásicas.

Papel en la carcinogénesis colónica

En la última década la búsqueda de constituyentes de la dieta con propiedades antineoplásicas adquirió notoriedad como estrategia preventiva. La vitamina D y el calcio cobraron una relevancia creciente en el cáncer de colon, a partir de hallazgos en modelos animales y en experimentos sobre células malignas en cultivo.

Brasitus y col., de la Universidad de Chicago, condujeron un estudio en ratas *Sprague-Dawley* expuestas al carcinógeno DMH (dimetilhidrazina) para corroborar el papel del calcio y de la deficiencia de vitamina D en el desarrollo de tumores colónicos. Ellos encontraron que el suplemento de calcio en la dieta disminuye el número de ratas con neoplasias múltiples y el tamaño de los tumores inducidos por la DMH. Como contrapartida, la deficiencia de vitamina D elimina este efecto protector del calcio. Por otra parte, el déficit de vitamina D se asoció con la presencia de mutaciones puntuales del oncogén k-*ras* en el tejido neoplásico, por lo cual se supone que la ausencia de 1,25-$(OH)_2D_3$ limita la acción antimutagénica del calcio y favorece el efecto del agente carcinógeno DMH.

Acciones sobre tumores experimentales

La vitamina D también modularía el crecimiento de neoplasias hormonodependientes. En cultivo, las células de cáncer de mama responden a 1,25-$(OH)_2D_3$ del mismo modo que los estrógenos, puesto que aumentan su proliferación con dosis bajas y detienen su crecimiento en presencia de concentraciones más altas.

Asimismo, distintos ensayos revelaron que la administración de 1,25-$(OH)_2D_3$ prolonga la supervivencia de animales portadores de leucemias e inhibe el crecimiento *in vivo* de melanomas y tumores colónicos experimentales.

Los análogos de la vitamina D deben retener el efecto sobre la proliferación celular y carecer de las acciones sobre el metabolismo del calcio.

El significado biológico de muchas de estas observaciones está lejos de ser comprendido y aún es aventurado extrapolar los resultados provenientes de modelos experimentales a los tumores del ser humano. No obstante, la vitamina D y más aun sus análogos —desprovistos del efecto hipercalcémico— en el futuro, podrían, formar parte de las estrategias para la prevención del cáncer o integrarse a las nuevas formas de terapéutica coadyuvante.

Referencias
Proceedings of the American Association for Cancer Research
34 : 619-620, 620-621, 621-622, 1993.
Medical Mag
4(Esp) : 17-21, 50-52, 1993.
Cancer Research
51 : 5608-5613, 1991.

HTLV-I y II: epidemiología, diagnóstico y control de la infección

El retrovirus HTLV-I, aislado a principios de los años 80, se identificó como el responsable de la leucemia de células T del adulto. La infección puede transmitirse a través de transfusiones de sangre provenientes de donantes infectados. Por lo tanto, es de gran importancia el control de los bancos de sangre con métodos probadamente eficaces.

Perteneciente a la subfamilia de los *Oncoviridae*, el retrovirus HTLV-I se identificó y caracterizó a principios de los años 80 y posee el extraño mérito de ser el primero en el que pudo demostrarse su relación con patología humana. Se lo asocia con una forma de leucemia poco frecuente, denominada leucemia de células T del adulto (LTA). En las células neoplásicas de los pacientes afectados de LTA se demostró la presencia del genoma viral y, fundamentalmente, se estableció la capacidad del virus de infectar los linfocitos T humanos normales (en especial CD4+) y provocar en ellos un efecto transformador e inmortalizador; estos hechos permitieron confirmar la asociación entre HTLV-I y LTA. En época más reciente ha comenzado a hablarse de la probable relación de este virus en el nivel etiológico con algunas patologías nerviosas, como la mielopatía-paraparesia espástica tropical, así como también con la esclerosis múltiple; aunque esto aún no ha sido confirmado de manera fehaciente. En la actualidad también se lo liga con algunas formas de dermatitis infecciosa y de polimiositis.

En relación con la distribución epidemiológica de la infección, ya se sabe que es endémica en Japón, en particular en las islas Kyushu y Shikoku, y en Nueva Guinea. Posteriormente fueron identificados otros focos endémicos en Africa, Medio Oriente, en las regiones septentrionales de América y en el Caribe.

En 1982, un segundo retrovirus con características similares al anterior, denominado HTLV-II, se aisló en dos pacientes con leucemia de células vellosas; pero no se ha descripto en forma concluyente su asociación con alguna patología específica. Salvo entre abusadores de drogas intravenosas en los Estados Unidos, no se habían descripto focos endémicos de este virus hasta el año 1990, cuando se informaron infecciones por HTLV-II en sujetos nacidos en Panamá, Nuevo México, Florida y Brasil.

Ambos virus poseen casi 60% de identidad genómica, por lo que se puede deducir que presentan un alto porcentual de reacciones cruzadas en las pruebas serológicas.

La replicación viral se lleva a cabo en el núcleo y el citoplasma celular. En el primero interviene la enzima transcriptasa reversa, que posibilita la transcripción del RNA a DNA con integración ulterior de este último en la célula del huésped, en donde se replica con la división celular. El acoplamiento del RNA con las proteínas de

Resultado de las pruebas serológicas en la primera investigación y 6 meses después, en 35 donantes de sangre para la determinación de HTLV

N	ELISA	WB	ELISA	WB
	Tiempo 0		6 meses	
1	+	19	+	19
2	+	19	+	19
3	+	19	+	19
4	+	19,28	+	19,28
5	+	19,24,28	+	19,24,28
6	+	19,24,28	+	19,24,28
7	+	19,28	+	19,28
8	+	19,28	+/-	19,28
9	+	19,28	+/-	19,28
10	+/-	19,21	+/-	19,21
11	+/-	19	+/-	-
12	+/-	19,28	+/-	19,28
13	+/-	19,24,21,28	+/-	19,24,21,28
14	+/-	19	+/-	19
15	+/-	19	+/-	-
16	+/-	21	+/-	21
17	+/-	19	+/-	19
18	+/-	19	+/-	19
19	+/-	19	+/-	19
20	+/-	19	+/-	19
21	+/-	19	+/-	-
22	+/-	19	+/-	-
23	+/-	19,28,24	+/-	19,28,24
24	+/-	19,21,24,32	-	19,21
25	+/-	19	+/-	19
26	+/-	21	+/-	21
27	+/-	21	+/-	21
28	+/-	19,21	-	19,21
29	+/-	19	+/-	19
30	+/-	19,21	-	19,21
31	+/-	19	+/-	-
32	+/-	19	+/-	19
33	+/-	19	+/-	19
34	+/-	19	+/-	19
35	+/-	19	+/-	-

WB: *Western blot*; +: suero altamente positivo; +/-: suero con resultado *borderline*; -: suero con resultado inferior al punto de corte.

la cápsula de los nuevos viriones se produce cuando el virus brota de la membrana celular. De estas características peculiares en la replicación de estos virus se deduce que pueden existir en forma endógena y transmitirse de generación en generación.

Las formas de propagación menos frecuentes de la infección son la dificultosa transmisión interhumana, la vía maternofetal y la sexual; las vías preferentes son las transfusiones de sangre proveniente de donantes infectados. El riesgo de transmisión se relaciona en forma directa con el tipo de fracción sanguínea y con el tiempo transcurrido desde la donación hasta la transfusión. La tasa de transmisión se ha calculado en 12,8% en receptores de unidades HTLV seropositivas, para lo cual es crítico el tiempo transcurrido entre la donación y la transfusión pues las unidades de sangre conservadas por más de 10 días pierden su infectividad. No se ha observado seroconversión en ninguno de los receptores de sangre total o concentrados de hematíes conservados por más de 10 días. En donantes de sangre la prevalencia de HTLV-I es mayor que la de HTLV-II; este último es más frecuente en drogadictos por vía parenteral. Investigaciones posteriores confirmaron la importancia de estos primeros datos, aunque sólo el continuo y correcto control de la población y el empleo de métodos válidos de diagnóstico permitirán una evaluación correcta de la prevalencia de la infección. En la actualidad, en los Estados Unidos la prevalencia de donantes HTLV positivos es 3 veces mayor que la de HIV positivos.

Diagnóstico de infección

El diagnóstico constituye uno de los problemas fundamentales en la infección por HTLV, ya que exige el uso de numerosos métodos y sistemas con diferente grado de sensibilidad, especificidad y reproducibilidad. Aunque en infectología, el método de diagnóstico óptimo es aquel con el que se demuestra el agente causal, en las infecciones en que el patógeno persiste indefinidamente en el huésped, una respuesta de anticuerpos específica es suficiente para documentar la infección; éste es el caso del HTLV-I, que, como todos los retrovirus, causa una infección permanente en el individuo afectado.

En Japón, donde la prevalencia de portadores de anticuerpos anti-HTLV en la población general es elevada, la determinación sistemática de estos anticuerpos se instauró desde noviembre de 1986.

En Estados Unidos, en 1988 la *Food and Drug Administration* (FDA) autorizó los primeros equipos para la detección de anticuerpos anti-HTLV por el método de ELISA. Lamentablemente, la mayoría de las pruebas disponibles no eran capaces de diferenciar entre el tipo I y el II.

En las primeras pesquisas efectuadas por ELISA se halló una elevada prevalencia de anticuerpos anti HTLV, no confirmada por otros métodos suplementarios. Por otro lado, la gran similitud entre ambos tipos virales dificulta el diseño de pruebas adecuadas de pesquisa masiva.

La positividad serológica para HTLV requiere confirmación e identificación de la especificidad de la reacción anti-HTLV. Con este objetivo se han



Distribución geográfica mundial de los virus HTVL-I y II.

utilizado diferentes métodos como *Western blot* (WB), radioinmunoprecipitación (RIPA) e inmunofluorescencia indirecta (IFI). El WB es el procedimiento más difundido; la presencia de anticuerpos reactivos con productos del gen *ag* (p24,p19) y del gen *env* (gp41 o gp61/68) definen la positividad del WB. La incorporación en los WB de proteínas recombinantes facilita la diferenciación de la reactividad sérica anti-HTLV I y II. Es interesante destacar que algunas líneas de células T crónicamente infectadas por el virus HTLV-I sirven como sustrato para identificar por IFI la presencia de anticuerpos específicos.

La amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de secuencias de los ácidos nucleicos específicos de HTLV-I y II representa la metodología del futuro para el diagnóstico de esta infección. Este método es óptimo ya que permite realizar el diagnóstico diferencial entre los tipos I y II y además posibilita el diagnóstico en la fase de latencia de la infección, cuando la investigación de los líquidos orgánicos del paciente no arroja ningún resultado positivo en presencia de infección. La amplificación de secuencias genómicas virales específicas por PCR y la visualización del resultado mediante el empleo de sondas genómicas marcadas, hasta el momento es una técnica confinada a la investigación y a los centros de alta tecnología.

En relación con el WB, todos los sueros con reactividad anti p24, p19 y gp68, en general se confirman por PCR; todos los sueros indeterminados por WB fueron negativos por PCR. Estos datos demuestran la utilidad del WB como prueba de confirmación.

Dado que la prevalencia de la infección no es bien conocida, se torna imprescindible el control al menos periódico de la población, con el fin de reducir el eventual riesgo de contagio, sobre todo en el ámbito de la donación de sangre y de órganos. En los Estados Unidos se tienen pocos datos de la prevalencia actual del virus.

Un importante grupo de investigadores italianos realizó hace poco tiempo una pesquisa sobre 35 donantes de sangre, con el fin de poner en evidencia la presencia de infección por HTLV. Las primeras pruebas serológicas realizadas por ELISA arrojaron 2,08% de reactividad al virus. Para confirmar esta positividad se aplicó la técnica de inmunoblotting ya descripta. Con ella se observó que más de la mitad de los sueros positivos o en el límite con el ELISA presentaban reactividad para por lo menos una proteína viral, lo que dificultaba enormemente la interpretación de los resultados. Sobre la base de estos datos se pudo inferir que la técnica de inmunoblotting no resultó útil para la confirmación de la infección. En un segundo control, llevado a cabo 6 meses después, los datos obtenidos no fueron alentadores ya que se observó un alto porcentual de positividad y valores limítrofes. También se realizó la PCR para estas muestras y se verificó, por el contrario, negatividad en gran parte de los positivos con las otras técnicas. El conjunto de los datos permite concluir que la PCR excluye con seguridad la posibilidad de infección por HTLV-I y II.

Adicionalmente, los resultados de la totalidad de las experiencias realizadas, aunque revisten un carácter preliminar, sugieren que el número elevado de resultados indeterminados obtenidos con las técnicas serológicas habituales podría ser producto de reacciones inespecíficas. Por lo tanto, para el control en el futuro de los donantes de sangre se plantea como necesaria la utilización de métodos en los que se privilegie la sensibilidad, además de una correcta aplicación de las técnicas de biología molecular.

Referencias
Internal Journal of Cancer
54 : 255-260, 1993.
Sangre
Vol. 38 Nº 3 (junio) : 187-192, 1993.

Vacunas contra el cáncer

Nuevos métodos que permiten disparar la respuesta inmune antitumoral prometen al paciente oncológico una alternativa terapéutica eficiente, que a la vez carece de los efectos colaterales de la quimioterapia y la radioterapia.

Desde hace mucho tiempo numerosos investigadores sostienen que la mejor defensa en contra del cáncer podría residir en la capacidad del sistema inmune de reconocer las sutiles modificaciones antigénicas que experimenta una célula cancerosa. Esta teoría está apoyada en ensayos empíricos, algunos de los cuales datan de hace 100 años, que lograron cierto grado de remisión de tumores a partir de la activación inespecífica de la defensa inmunitaria tras la inoculación de toxinas bacterianas o la inmunización específica con células cancerosas irradiadas. Sin embargo, los resultados nunca fueron tan concluyentes como para permitir una estandarización de los métodos de vacunación en la terapia antitumoral.

En el presente se sabe que la falta de respuestas reproducibles, que contrasta con la eficiencia de las vacunas antimicrobianas, es consecuencia de los diferentes "tiempos inmunitarios" en que los antígenos tumorales y microbianos entran en contacto con el organismo.

En primer lugar, las vacunas virales o bacterianas se encargan de presentar al sistema inmunitario uno o varios antígenos con los que el organismo no tenía contacto previo; estas moléculas son procesadas por las células presentadoras de antígenos (CPA) que fraccionan en su citoplasma cada proteína en pequeños péptidos que luego unirán a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II). Luego se expondrán en la superficie de las CPA donde serán reconocidos por los linfocitos T *helper*, que se encargarán de desencadenar, propagar y mantener la respuesta inmunitaria protectora.

En segundo lugar, las vacunas antitumorales transportan antígenos que variarán según el tipo de cáncer de que se trate, pero cuya característica común es que no son nuevos para el organismo, ya que éste fue expuesto a ellos desde las etapas iniciales de desarrollo del tumor. Es en ese comienzo donde tienen lugar acontecimientos que inciden en forma drástica sobre la respuesta inmunitaria. Los antígenos tumorales presentados por las vacunas siguen el mismo camino de procesamiento antigénico que las proteínas virales o bacterianas al ser captados y procesados por las CPA, sin embargo, con los protocolos ensayados sólo en pocas ocasiones se obtenía una respuesta protectora.

Los tumores inducen tolerancia

La razón por la cual el organismo falla en responder a los antígenos del cáncer se está comprendiendo en forma progresiva, a partir del descubrimiento de algunos aspectos desconocidos de la trama que regula la actividad inmunitaria. Cuando el sistema inmu-

Vacunas que utilizan células tumorales modificadas	
Método	**Eficiencia en la remisión**
Introducción de genes de citocinas	ALTA
Introducción de genes del MHC en células tumorales	BAJA
Transformación de células cancerosas con el gen B7	ALTA

ne se encuentra por primera vez con los antígenos tumorales, o sea, cuando aparecen las primeras células transformadas que se replican y originan la enfermedad, existe la posibilidad de que las células cancerosas expresen en su superficie moléculas del MHC-II, con lo cual ellas mismas serían capaces de presentar el antígeno a los linfocitos T *helper*. Sin embargo, si una célula T hace contacto con estas células, el resultado es una supresión de la respuesta inmunitaria en lugar de su activación. Esto se debe a una diferencia fundamental entre las CPA "profesionales" y las células tumorales. En las primeras existen algunas moléculas coestimuladoras, como la proteína B7 que estimula al receptor CD28 de los linfocitos T, cuya presencia es imprescindible para la obtención de una respuesta inmunitaria protectora. En el caso de las células cancerosas, donde la B7 está ausente, el contacto con las células T no sólo es ineficiente para producir inmunidad sino que, además, induce el desarrollo de linfocitos T supresores que conlleva la aparición de tolerancia. De esta manera se explica por qué el organismo falla muchas veces en repeler al cáncer en forma natural, ya que el tumor pone en juego este mecanismo de "autodefensa" responsable de generar un estado de indiferencia inmunitaria que favorece su crecimiento.

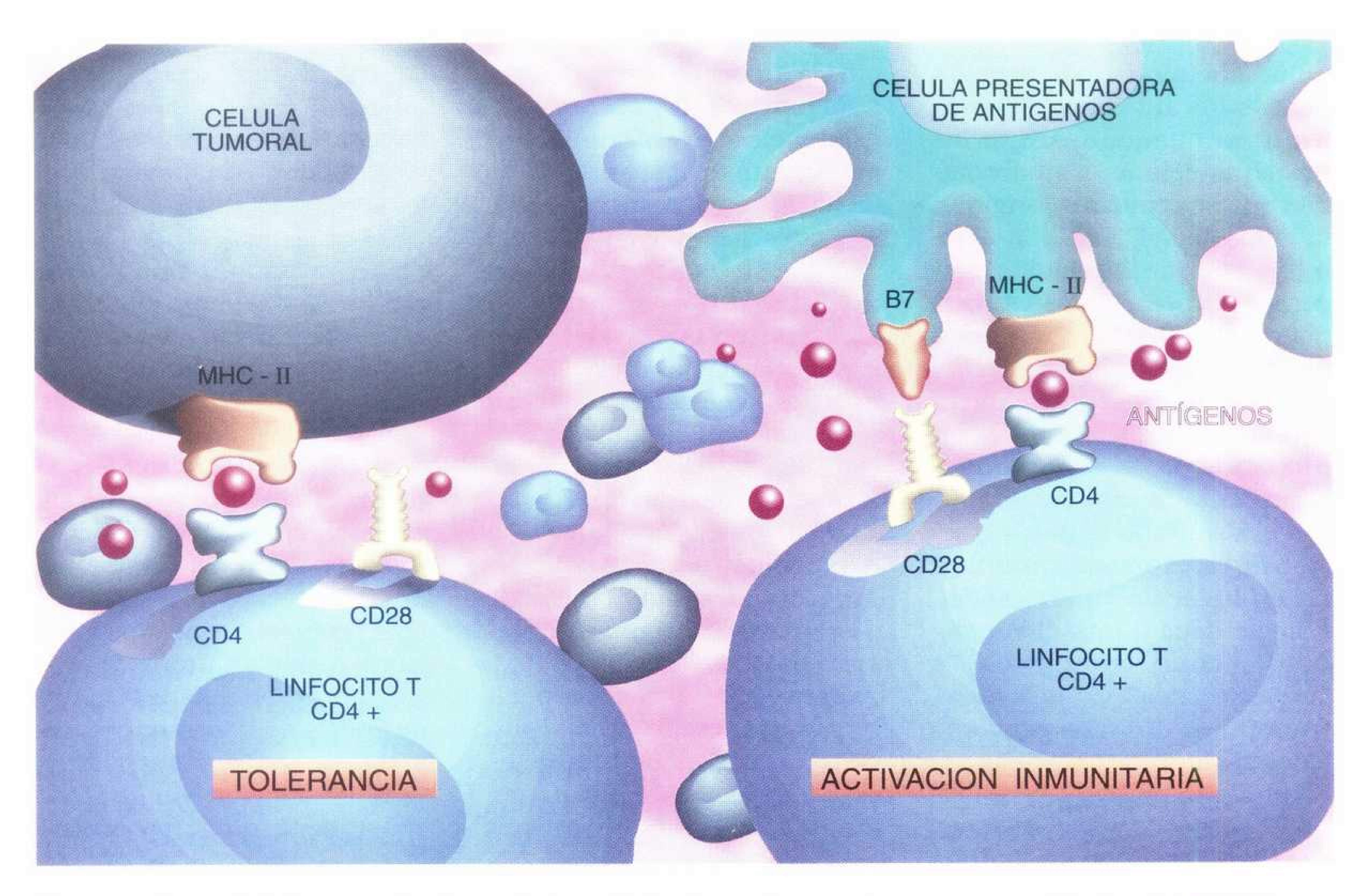
Más vale tarde que nunca

Para que una vacuna antitumoral actúe debe romper este estado de anergia inmunitaria; pero desplazar este equilibrio natural es complicado, puesto que en realidad es sólo una forma de manifestación del mecanismo de control que impide la aparición de reacciones autoinmunes. No obstante, la existencia de enfermedades autoinmunitarias anticipa la factibilidad del acontecimiento. Por consiguiente, las estrategias que se proponen incluyen desde la elección adecuada del antígeno con que se elaborará la vacuna hasta el empleo de métodos biotecnológicos para modificar células tumorales *in vitro*, con el agregado del gen de la proteína B7 o genes de diversas citocinas, que luego se reimplantan en el paciente, y transformar así el proceso de presentación de inmunosupresor a inmunoactivador.

Para el primer caso, es posible afirmar que el espectro completo de antígenos tumorales específicos se identifica mediante técnicas que permiten detectar la interacción de los linfocitos T del paciente con las células cancerosas. Sin ninguna duda, la mayor parte de estos antígenos potenciales son codificados por oncogenes hiperexpresados o mutantes y por antioncogenes modificados por una mutación, los que son el marco común a casi todas las formas de desarrollo maligno. La mayor parte de estas proteínas alteradas son intracelulares, por lo tanto los anticuerpos capaces de reconocerlos no parecen tener ningún valor terapéutico. El principal problema con estos antígenos reside en que la mutación que desencadena la carcinogénesis no tiene por qué ser la misma en dos individuos portadores del mismo tipo de tumor, por lo que, una vacuna

Antígenos tumorales conocidos capaces de originar respuesta T dependiente

Clase de antígeno	Ejemplo
Productos oncogénicos activados por mutación o desregulación.	* $p21^{ras}$ (≅10% de los tumores humanos).
Productos génicos mutantes de los antioncogenes.	* p53 (> 50% de los tumores humanos).
Genes embrionarios reactivados (no expresados en la adultez).	* P1A (mastocitoma P815). * MAGE-1 (≅50% de los melanomas humanos y ≅25% de los tumores de mama).
Proteínas virales asociadas al cáncer.	* E6 y E7 del HPV (cáncer cervical humano). * EBNA-1 del EBV (linfoma de Hodgkin y cánceres nasofaríngeos).
Epítopes idiotípicos.	* Idiotipos de inmunoglobulinas (linfoma de células B). * Idiotipo del receptor del linfocito T (linfoma de células T).
Autoantígenos específicos de tejido expresados por el tumor.	* Tirosinasa (>50% de los melanomas).



Presentación antigénica normal y tumoral. Las células tumorales pueden expresar moléculas del MHC-II y presentar sus propios antígenos a los linfocitos T helper *(CD4+), esta interacción conduce al desarrollo de tolerancia en lugar de a una respuesta inmune protectora. Esto se debe a que las células cancerosas carecen de ciertas moléculas coestimuladoras, como la proteína B7, que sí se encuentran en los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos.*

desarrollada para un paciente podría no ser de utilidad para otro. Ese no es el caso cuando la proteína que se expresa es ajena por completo al organismo adulto. La localización de moléculas que se expresan en forma normal en la etapa fetal, como el producto génico MAGE-1 que puede detectarse en alrededor de 50% de los melanomas humanos, no es expresado por ningún otro tejido adulto (con excepción de los testículos) y puede ser la base para la elaboración de un inmunógeno para este tipo de tumores. De igual utilidad serán aquellas proteínas virales detectadas en los tejidos malignos cuando los virus se relacionan con el desarrollo tumoral, como en algunos linfomas de Hodgkin y de Burkitt, así como también de ciertos carcinomas nasofaríngeos, todos los cuales se asocian con el virus de Epstein-Barr (EBV), sin olvidar que la gran mayoría de los cánceres de cuello de útero son productores de las proteínas tempranas E6 y E7 del ciclo del virus del papiloma genital (HPV).

Como forma de independizarse del tipo de antígenos expresados por las células tumorales se baraja la metodología, más promisoria, de la reversión de la inmunosupresión. Esto es posible mediante la modificación genética de las células neoplásicas con la introducción de moléculas coestimuladoras que podrían convertir el proceso de tolerancia, generado en el seno del tumor, en una forma de respuesta inmunitaria sistémica, que permitiría al organismo contrarrestar la acción del tumor original y eliminar todas sus posibles metástasis.

Estas tecnologías se están ensayando en modelos experimentales de cáncer y algunas alcanzaron ya la etapa de ensayos clínicos. Los resultados son en su mayor parte alentadores, aunque muchas veces es necesaria la combinación de los métodos para lograr la remisión de ciertas neoplasias; de cualquier manera, es posible afirmar que esta modalidad jugará un papel prominente en la terapéutica oncológica futura.

Referencias
Trends in Pharmacological Sciences
14 : 202-208, 1993.
Science
259 : 368-370, 1993.

Nacen las primeras flores

Durante la etapa de la adolescencia aparece una serie de conflictos emocionales cuyo manejo adecuado redundará en una adultez libre de trabas psicológicas.

Entre los momentos finales de la infancia y la futura adultez se encuentra esa época ambigua, que se llama adolescencia; ella engloba las incertidumbres asociadas con el crecimiento emocional y social que acompañan los cambios biológicos de madurez genital y la capacidad funcional de reproducirse, iniciadas en la pubertad.

Entre los temas principales asociados con esta etapa evolutiva se encuentra el de la sexualidad, incluyendo tanto sus transformaciones fisiológicas como los componentes emocionales relacionados con los "amores adolescentes". Puede decirse que una explosión de crecimiento impulsa al adolescente hacia el futuro, aunque también debe luchar contra lo que fue poco tiempo atrás su primera infancia, que no aceptará ser descartada así nomás.

Siempre que un niño se convierte en adulto, la sociedad siente que corre peligro y los mayores son presa del temor. El adolescente lucha contra límites precisos, y con su imponente presencia física y psicológica parece representar la fecundidad y la vida nueva. Pero ellos no están tan decididos a abolir su pasado sino, por el contrario, cada uno de sus rechazos y rebeldías se contrarresta por un anhelo de volver a sumergirse en su infancia y no pueden generar nuevos mundos hasta encontrar una manera de conciliar el pasado con el futuro. La lucha por conservar lo que es valioso del pasado y, al mismo tiempo, rechazar las formas infantiles de amar, provoca gran agitación en su vida interior.

El adolescente está en una búsqueda constante de nuevas formas de amor, pero aún se mantiene ligado al ayer. El ánimo depresivo, las reacciones de tristeza y los estados de profunda angustia, típicos de la adolescencia, son manifestaciones de la lucha interior por renunciar al pasado y, al mismo tiempo, no perderlo del todo. Sólo después de haber experimentado la sensación cabal de todo lo que está dejando atrás, es que puede desarrollar una apreciación de lo que añora, junto con la convicción de que no retornará.

Durante la pubertad se empieza a asociar a los caracteres secundarios del sexo opuesto con el deseo de formar pareja, con el anhelo de tener relaciones amorosas duraderas, con la sexualidad genital y la procreación. La pubertad es la primavera de la niñez, la puerta de entrada a la edad adulta.

Los sentimientos de traición, desconfianza, desolación y desesperanza son consecuencias comunes de los apasionados embelesos del primer amor. Pese al carácter individualista, el primer amor adolescente es una expresión franca y genuina, que une a los amores y odios del pasado con el futuro y el presente real. Este primer amor permanecerá en el recuerdo adulto, listo para surgir con casi toda su intensidad, como el amor perfecto que se pudo haber tenido.

Se sabe que asociados con estos cambios emocionales se encuentran los fisiológicos; las niñas comienzan a menstruar y al poco tiempo producen óvulos fértiles. Los varones empiezan a eyacular y al poco tiempo la eyaculación contiene esperma maduro. Los varones y las niñas asignan una significación psicológica a estos acontecimientos dramáticos y los adultos que los rodean reaccionan también ante ellos.

El comienzo de una acelerada circulación de estrógenos y andrógenos intensifica el deseo sexual y estimula las zonas erógenas de la epidermis y los orificios corporales. Pero el púber, al tiempo que se ve acosado por imágenes, sonidos, palabras, olores y estímulos táctiles que le despiertan pensamientos y sentimientos eróticos, no está todavía preparado, ni en las emociones ni en lo físico para asumir la sexualidad genital.

En la actualidad las características psicosexuales típicas de la adolescencia, así como sus peculiaridades anatomofi-

siológicas, se alcanzan aproximadamente dos años antes que a principios de siglo. Ello implica un adelanto en la aparición de la menarca que ocurre entre los once y los trece años; un adelanto en la aparición de las primeras eyaculaciones y en el establecimiento de la espermatogénesis en los varones, que tiene lugar entre los trece y los quince años. Ello va unido a la aparición de nuevos deseos, necesidades e intereses relacionados con el sexo; y en muchos casos se adelanta el período de inicio de la actividad sexual y de los intercambios heterosexuales.

Tanto el niño en proceso de cambio como el mundo adulto se esfuerzan por someter una genitalidad emergente a las normas sociales y al orden moral vigentes. La sexualidad y la moralidad siempre maduran en forma conjunta; todo lo demás se desarrolla alrededor de ellas.

En general suele educarse en el sexo femenino rasgos de personalidad tales como sumisión, pasividad, fragilidad, etc.; es decir, se enseña a las mujeres desde muy temprana edad a inhibir su sexualidad y a considerarla como algo vergonzoso. Así es como las adolescentes se dejan cautivar por los atributos externos; quieren vestirse y maquillarse como mujeres y gesticulan con afectación, pero en su comportamiento se revela más su anhelo de conquistar prestigio social que la acción de sus impulsos sexuales.

En relación con los varones, se espera que al llegar a la adolescencia demuestren su pujante virilidad y hombría, estableciéndose una separación entre la sexualidad y el amor.

La necesidad de autoafirmación del adolescente, de ser reconocido por sus pares, hace que en el caso de los varones traten de demostrar su hombría alardeando de sus conquistas.

Las muchachas, por su parte, quieren tener un novio "de verdad" para sentirse verdaderas mujeres. La presión del grupo y su opinión social son muy fuertes en ambos sexos, donde lo que se requiere siempre es "estar a la moda" para ser igual a los demás.

Asimismo, en muchos casos la necesidad de una guía por parte del adulto en lo relacionado con los problemas sexuales choca con un muro de silencio y prohibiciones. Muchas veces las relaciones sexuales entre adolescentes tienen lugar antes del momento en que son capaces de llevarlas a cabo con plena conciencia de sus consecuencias en un acto voluntario responsable. Es necesario un trabajo dirigido hacia los adolescentes y mayor cantidad de profesionales especializados para atender los problemas físicos y emocionales característicos de esta etapa, en la que ya no se es niño pero tampoco adulto. Ya que una maternidad o un matrimonio que se realiza sin el convencimiento y la autonomía necesarios puede acarrear consecuencias desfavorables para el desarrollo futuro de la persona, la vida sexual y la adaptación personal-social.

En muchos casos la primera relación sexual se realiza con un inadecuado conocimiento de la pareja de los aspectos biopsicosociales de la sexualidad humana, así como una carencia o deficiencia en lo concerniente a la experiencia sexual previa. Es decir, lo importante es que la sexualidad se desarrolle de forma gradual y escalonada, comenzando por los primeros intercambios de besos y caricias hasta que, en forma paulatina, la intimidad se hace cada vez mayor, llegando a juegos sexuales que permiten a cada miembro de la pareja conocer su sexualidad y la de su compañero, adaptarse el uno al otro, aprender la respuesta sexual, descubrir las zonas erógenas, etc. La inadecuada educación sexual no sólo impide que se estructure una concepción científica acerca del sexo, sino que influye negativamente en la formación de la esfera moral-sexual del adolescente.

Esta etapa del desarrollo es determinante para la vida sexual futura, matrimonial y familiar, por lo que es necesario conocer los cambios que aquí se producen y saber que si éstos no son enfocados en forma apropiada se originarán conflictos y problemas en la persona.

Para "cuidar" que los primeros amores adolescentes no resulten perjudiciales, sino por el contrario se recuerden con nostalgia y sirvan para impulsar el crecimiento interior, los adultos —tanto padres, maestros y todo profesional de la salud que los trate— tienen que aprender a dirigir los primeros intercambios heterosexuales de los adolescentes orientándolos de manera positiva, pero respetando en todo momento la independencia y el sentimiento de madurez de éstos. En la medida en que se propicie el desarrollo de la madurez psicosocial, se formará en el adolescente la capacidad para ajustar mejor su vida sexual y su esfera íntima en general, uniendo los sentimientos con su sexualidad.

Podría así deducirse una fórmula:

SABER + SENTIR = CRECER

Referencias

Journal of American Academy of Childhood and Adolescence Psychiatry
30 : 440-442, 1991